

Anencephalie, Microcephalie
und Hydrocephalie bei Zwillingen

dargestellt nach den Veröffentlichungen
des Schrifttums

von

Alfred Motzer

aus

Fürth/Bayern

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. G. Koch)

Anencephalie, Microcephalie
und Hydrocephalie bei Zwillingen
dargestellt nach den Veröffentlichungen
des Schrifttums

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Alfred Motzer

aus
Fürth/Bayern

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

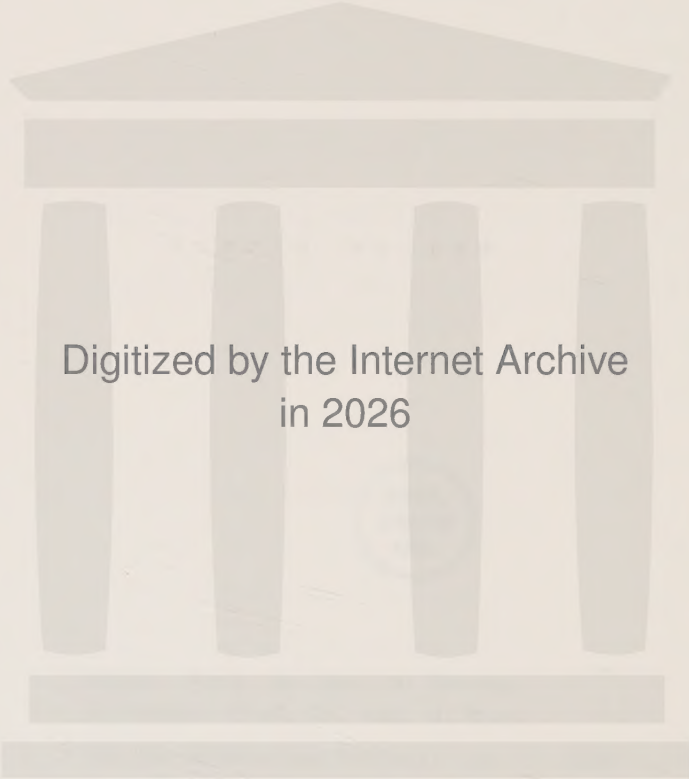


Dekan: Prof. Dr. med. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. med. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 1. 1980

M e i n e n E l t e r n



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0013

Herrn Professor Dr. med. G. Koch, Direktor des Institutes für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich - Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für seine unermüdliche Unterstützung und Förderung bei der Abfassung der Arbeit.

ABKÜRZUNGEN

EZ = eineiige Zwillinge

F = weiblicher Merkmalsträger, weiblicher Zwilling

FM = Pärchenzwillingspaar mit weiblichem Merkmalsträger

H = Hydrocephalus

J = Jahr(e)

LKG-Spalte = Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte

M = männlicher Merkmalsträger, männlicher Zwilling

MF = Pärchenzwillingspaar mit männlichem Merkmalsträger

Mo = Monat(e), Schwangerschaftsmonat(e)

PZ = Pärchenzwillinge

Tg = Tag(e)

UZ = Zwillinge unbekannter Eiigkeit

W = weiblicher Merkmalsträger

Wo = Woche(n), Schwangerschaftswoche(n)

ZZ = zweieiige gleichgeschlechtige Zwillinge

+ = gestorben, bzw. Totgeburt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. ANENCEPHALIE	4
2.1. EINLEITUNG	4
2.1.1. Definition	4
2.1.2. Klinisches Bild	4
2.1.3. Pathogenese	6
2.1.4. Ätiologie	7
2.1.5. Häufigkeit	8
2.1.6. Epidemiologie	9
2.1.7. Zwillinge	12
2.2. ZWILLINGSZUSAMMENSTELLUNG	15
2.2.1. Eineiige Zwillinge	15
Konkordantes Vorkommen	15
Diskordantes Vorkommen	16
2.2.2. Zweieiige gleichgeschlechtige Zwillingspaare	18
2.2.3. Pärchenzwillingspaare	19
2.2.4. Zwillingspaare unbekannter Eiigkeit	20
2.2.5. Drillingspaare	21
2.2.6. Doppelmißbildungen	22
2.3. ABBILDUNGEN	24
2.4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	27
2.4.1. Material	27
2.4.2. Klinische Symptomatik der Merkmalsträger	28
2.4.3. Klinische Symptomatik der nicht anencephalen Partner	29

2.4.4.	Eiigkeit	30
2.4.5.	Schwangerschaftsverlauf	30
2.4.6.	Familienanamnese	31
2.4.7.	Mütterliches Geburtsalter	32
2.4.8.	Geburtsgewicht	33
2.4.9.	Ursachen der Anencephalie	35
3.	MICROCEPHALIE	36
3.1.	EINLEITUNG	36
3.1.1.	Definition	36
3.1.2.	Klinisches Bild	36
3.1.3.	Häufigkeit	39
3.1.4.	Ätiologie	40
	a) Exogen bedingte Microcephalien	40
	b) Erbliche Formen der Microcephalie	42
3.1.5.	Zwillinge	46
3.2.	ZWILLINGSZUSAMMENSTELLUNG	49
3.2.1.	Eineiige Zwillingspaare	49
	Konkordantes Vorkommen	49
	Diskordantes Vorkommen	51
3.2.2.	Zweieiige gleichgeschlechtige Zwillingspaare	54
3.2.3.	Pärchenzwillingspaare	55
	Konkordantes Vorkommen	55
	Diskordantes Vorkommen	56
3.2.4.	Zwillingspaare unbekannter Eiigkeit	58
3.2.5.	Drillingspaare	60
3.3.	ABBILDUNGEN	61
3.4.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	66
3.4.1.	Material	66
3.4.2.	Klinische Symptomatik der Merkmalsträger	67

3.4.3.	Klinische Symptomatik der nicht microcephalen Partner	68
3.4.4.	Eiigkeit	69
3.4.5.	Schwangerschaftsverlauf	69
3.4.6.	Familienanamnese	70
3.4.7.	Mütterliches Geburtsalter	72
3.4.8.	Geburtsgewicht	72
3.4.9.	Ursachen der Microcephalie	74
	Endogene Fälle	74
	Exogene Fälle	75
4.	HYDROCEPHALIE	78
4.1.	EINLEITUNG	78
4.1.1.	Definition	78
4.1.2.	Liquordynamik	79
4.1.3.	Klinisches Bild	80
4.1.4.	Pathogenese und Ätiologie	83
4.1.5.	Häufigkeit	86
4.1.6.	Epidemiologie	88
4.1.7.	Diagnose und Therapie	89
4.1.8.	Zwillinge	90
4.2.	ZWILLINGSZUSAMMENSTELLUNG	92
4.2.1.	Eineiige Zwillingspaare	92
	Konkordantes Vorkommen	92
	Diskordantes Vorkommen	94
4.2.2.	Pärchenzwillingspaare	95
4.2.3.	Zwillingspaare unbekannter Eiigkeit	96
4.2.4.	Drillingspaare	98
4.2.5.	Anhang: Zwillingspaar mit konkordanter Hydranencephalie	99
4.3.	ABBILDUNGEN	100

4.4.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	102
4.4.1.	Material	102
4.4.2.	Klinische Symptomatik der Merkmalsträger	103
4.4.3.	Klinische Symptomatik der nicht hydrocephalen Partner	104
4.4.4.	Eiigkeit	105
4.4.5.	Schwangerschaftsverlauf	105
4.4.6.	Familienanamnese	107
4.4.7.	Mütterliches Geburtsalter	108
4.4.8.	Geburtsgewicht	108
4.4.9.	Ursachen der Hydrocephalie	109
	Endogene Fälle	109
	Exogene Fälle	111
	Ungeklärte Fälle	112
5.	ZUSAMMENFASSUNG	114
5.1.	DARSTELLUNG ALLER ZWILLINGS- UND DRILLINGSFÄLLE	114
5.1.1.	Anencephalie	114
5.1.2.	Microcephalie	116
5.1.3.	Hydrocephalie	117
5.2.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	119
5.2.1.	Anencephalie	119
5.2.2.	Microcephalie	120
5.2.3.	Hydrocephalie	121
6.	LITERATURVERZEICHNIS	124

1. EINLEITUNG

Mißbildungen des Zentralen Nervensystems bilden die größte Gruppe unter den angeborenen Mißbildungen (Siehe Tabelle 1 bis 3). Daneben stellen sie jedoch durch den Schweregrad ihrer klinischen Symptomatik, durch ihre zum Teil infauste Prognose aber auch durch die Notwendigkeit, Eltern solcher fehlgebildeter Kinder genetisch richtig beraten zu müssen, eines der größten Probleme der Humangenetik, der Kinderheilkunde und auch der Geburtshilfe dar.

Tabelle 1: Häufigkeit von Mißbildungen, bezogen auf 416 695 Einzelgeburten, Angaben in %. WHO-Statistik von STEVENSON, JOHNSTON, STEWART, GOLDING (1966)

<u>ZNS-Mißbildungen</u>	2,60
LKG-Spalte	1,20
Kongenitaler Herzfehler	1,00
Polydaktylie	1,10
Mißbildungen d. Urogen.trakts	0,26
Analatresie	0,17
Oesophagusatresie	0,11

Tabelle 2: Häufigkeit von Mißbildungen. Erhebungen im Staate New York 1950-60, bezogen auf 2 004 744 Neugeb., Angaben in %. (GITTELSON, MILHAM 1965)

<u>ZNS-Mißbildungen</u>	2,85
LKG-Spalte	1,10
Kongenitaler Herzfehler	1,89
Polydaktylie	0,61
Mißbildungen d. Urogen.trakts	1,00
Analatresie	0,15

Tabelle 3: Häufigkeit von Mißbildungen. Erhebungen im Reg.-bezirk Münster 1950-56, bezogen auf 271 821 Neugeb., Angaben in %. (TÜNTE 1965)

<u>Anenc., Hydroc., Spina bif. ap.</u>	4,34
LKG-Spalte	1,01
Isolierte Gaumenspalte	0,40
Polydaktylie	0,38
Oesophagusatresie	0,10
Analatresie	0,15
Darm- o. Gallengangsatresie	0,13
An- o. Microphthalmie	0,04

Als häufigste ZNS-Mißbildungen müssen die Anencephalie, die Spina bifida aperta und die Hydrocephalie angeführt werden. Auf die seltener vorkommende Microcephalie (0,1 bis 0,5 %) wird in den meisten Handbüchern nur oberflächlich, in den großen epidemiologischen Untersuchungen über ZNS-Mißbildungen fast nie eingegangen (abgesehen von einigen speziellen Untersuchungen über Microcephalie). Dies ist sicher auch darauf zurückzuführen, daß die Microcephalie keine so spektakuläre Mißbildung darstellt, wie die in ihrer Prognose infauste Anencephalie oder die progrediente Verlaufsform der Hydrocephalie. Die Problematik der Microcephalie ist vielmehr in der psychomotorischen Entwicklungsbeeinträchtigung des Kindes, im meist resultierenden Schwachsinn sowie in neurologischen Ausfallerscheinungen wie spastische Lähmungen, Epilepsie etc. zu suchen.

Der Anencephalie, Microcephalie und Hydrocephalie ist gemeinsam, daß sie neben ihrer primären Manifestation am fetalen oder kindlichen Gehirn sekundär zu jeweils ganz charakteristischen Mißbildungen des knöchernen Gehirnschädels führen: Das Krankheitsbild wird durch die mißbildungsspezifische Schädelform diagnostiziert, wenn auch hier für leichte Formen der Hydrocephalie Einschränkungen gemacht werden müssen.

Die unterschiedliche Manifestation einer Hirnschädigung in Anencephalie, Microcephalie oder Hydrocephalie dürfte, von genetischen Faktoren einmal abgesehen, vor allem vom Zeitpunkt der Schädigung, weniger von der Art der Noxe abhängen.

Es ist das Anliegen dieser Arbeit, Anencephalie, Microcephalie und Hydrocephalie hinsichtlich ihrer Ätiologie, ihrer klinischen Begleitsymptomatik sowie ihres genetischen und familiären Umfeldes anhand mitgeteilter Zwillingsfälle aus den Jahren 1948 bis 1977 darzustellen.

2. ANENCEPHALIE

2.1. EINLEITUNG

2.1.1. Definition

Anencephalie stellt die wohl schwerste Mißbildung des Gehirns dar. Sie geht einher mit einem teilweisen oder vollständigen Fehlen von knöchernem Schädeldach und Gehirn.

Die Anencephalie wird, wie etwa die Spina bifida oder die Encephalocoele dem dysraphischen Formenkreis zugeordnet. Von den Ausdrücken, die oft synonym mit der Anencephalie gebraucht werden, bezeichnet die Cranioschisis als übergeordneter Begriff eine Spaltbildung des Schädels, Acranie steht für ein Fehlen des Schädeldachs und Exencephalie bezeichnet eine Verlagerung des Hirns nach außen infolge einer Cranioschisis.

Eine Unterteilung der Anencephalie nach dem Grad ihrer Ausprägung ist möglich. Von einer Meroanencephalie kann man sprechen, wenn Schädeldach und Gehirn noch in rudimentärer Form vorhanden sind, Holoanencephalie bezeichnet das völlige Fehlen von Gehirn und Schädeldach. Eine kombinierte Spaltbildung von Schädel und Wirbelsäule wird als Craniorhachischis bezeichnet.

2.1.2. Klinisches Bild

Anencephale Kinder kommen meist als Totgeburten auf die Welt, im Höchstfall überleben sie einige Tage. Das Aussehen dieser Kinder ist geprägt von dem charakteristischen Bild, das mit dem Fehlen des Schädeldachs, den herausgetretenen Augen (Froschkopf, Krötenkopf) und dem kurzen Hals einhergeht (Abbildung 1). Anstelle des Gehirns findet sich nur eine

amorphe, schwammige Masse (Area cerebrovasculosa) aus Bindegewebe, Kollagen, Blutgefäßen, Glia- und Cystengewebe, das dem Schädel aufliegt und von einer dünnen, transparenten Epithelschicht umgeben ist, die am Rand mit der normalen Kopfhaut verschmilzt.



Abb. 1: Anencephale Totgeburt (WARKANY 1971)

Die Wirbelsäule zeigt einen abnormen Biegungsverlauf, oft besteht eine Spina bifida. Die übermäßige Lordosierung der Halswirbelsäule führt dazu, daß der Nacken sehr kurz, und das Gesicht nach unten gewandt ist; die Ohren berühren meist die Schultern.

Die Hirnnerven sind oft noch vorhanden, sie enden jedoch meist blind in der Area cerebrovasculosa. Das periphere Nervensystem muß nicht beeinträchtigt sein. Die Hypophyse ist ebenfalls mißgebildet, fast immer fehlt der Hinterlappen;

die Nebennieren sind stark hypoplastisch, während die Thyreoidea meist normale Größe und Struktur aufweist.

Extremitäten und Baueingeweide sind meist normal, die Lungen dagegen oft hypoplastisch. Weitere Mißbildungen, die mit der Anencephalie einhergehen können, sind neben der Spina bifida vor allem Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten, Cyclopie, Syndactylie, Klumpfuß, Exomphalos, Analatresie und kardiale Mißbildungen.

2.1.3. Pathogenese

Primär liegt der Anencephalie eine Verschußstörung des Neuralrohres zugrunde, insbesondere eine Verschußstörung des anterioren Neuroporus: sie entsteht bereits in der frühen Embryonalperiode. Allgemein anerkannt ist inzwischen, daß die Anencephalie nicht direkt, sondern über die Vorstufe der Exencephalie entsteht (WARKANY 1971). Im Tierversuch ließen sich die einzelnen Entwicklungsschritte von der Exencephalie zur Anencephalie nachvollziehen (GIROUD 1955, 1959).

Bei der Entwicklung der Exencephalie kommt es meistens auch zur Zerrung, bzw. Abtrennung der Hypophyse vom Diencephalon, was wiederum zur Nebennierenhypoplasie führt. Das exponierte, brachliegende Hirngewebe des exencephalen Foeten unterliegt sekundären Zerstörungs- und Degenerationsprozessen, übrig bleibt die bereits oben beschriebene Area cerebrovasculosa. Die Tatsache, daß Augen und Hirnnerven bei Anencephalen normal entwickelt sind, spricht ebenfalls für eine erst sekundäre Degeneration des Gehirns.

Durch die freiliegenden Plexus chorioidei wird verstärkt Liquor cerebrospinalis in die Amnionflüssigkeit abgegeben, wodurch es in etwa der Hälfte der Fälle zum Hydramnion während der Schwangerschaft kommt. Weitere Ursachen des Hydramnions werden in der fehlenden Absorption der Amnion-

flüssigkeit durch die hypoplastischen Lungen des Foeten, sowie in einer exzessiven foetalen Urinvermehrung infolge Adiuretin-Mangels gesehen (BENIRSCHKE 1953).

2.1.4. Ätiologie

Trotz intensiver, langjähriger Arbeiten auf allen Gebieten der Mißbildungsforschung ist die Ätiologie der Anencephalie beim Menschen nach wie vor unbekannt. Während früher vor allem an genetische Mechanismen gedacht wurde, rücken in letzter Zeit immer mehr exogene Faktoren in den Vordergrund. So konnte in zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen über Mißbildungen des Zentralnervensystems die Wirkung von zahlreichen exogenen Faktoren auf die Häufigkeit der Anencephalie nachgewiesen werden.

Daneben hat aber gerade in letzter Zeit eine Arbeit von KNOX (1970), der das Auftreten der Anencephalie mit einem geschlechtsgebundenen Zwillingsinteraktionsmodell (fetus-fetus interaction) zu erklären versuchte, erhebliches Aufsehen erregt. GIROUD (1975) versuchte die Häufung von weiblichen anencephalen Merkmalsträgern, sowie die überwiegende Diskordanz bei eineiigen Zwillingspaaren mit Hilfe der cytoplasmatischen Vererbung zu erklären.

Im Tierversuch konnte Exencephalie durch unterschiedliche Agentien bei Nagern induziert werden. BONNEVIE (1936) erhielt exencephale Embryos aus einem Mäuseinzuchtsstamm und vermutete daraufhin einen monogenen rezessiven Erbgang. Exencephalie konnte beim Versuchstier ebenfalls durch die Exposition des graviden Muttertiers gegenüber bestimmten Agentien, wie Röntgenstrahlen, Farbstoffinjektionen, Salicylatoen, aber auch durch Anoxie erreicht werden. GIROUD und MARTINET (1955)a beschrieben die Erzeugung von anencephalen Ratten durch Hypervitaminose A, wobei die Anencephalie in jedem Fall mit einer exzessiven Vermehrung der Amnionflüssigkeit einherging.

Aus solchen Versuchen läßt sich ersehen, daß es bei der experimentellen Teratogenese weniger auf das schädigende Agens, sondern vielmehr auf den Zeitpunkt, der Dauer und der Intensität seines Einwirkens ankommt. Weiterhin lassen diese Resultate auch beim Menschen eine vielfältige Ätiologie vermuten, wobei sowohl genetische als auch exogene Faktoren beteiligt sein können.

2.1.5. Häufigkeit

Große epidemiologische Studien ergaben für die Anencephalie eine Häufigkeit von ungefähr 1:1000 (PENROSE 1957, WARKANY 1971, MOHR 1972). Es wurden jedoch auch erhebliche geographische Häufigkeitsunterschiede festgestellt. Die höchste Mißbildungsrate fand man in Belfast/Nordirland mit 4,2:1000 (ELWOOD, NEVIN 1973), die niedrigsten Werte wurden in Lyon/Frankreich gefunden mit 0,12:1000 (FREZAL, LAMY 1956). Unabhängig von den geographischen Häufigkeitsziffern wies die jüdische Bevölkerung jeweils niedrigere Mißbildungsraten auf, die Häufigkeit in der schwarzen Bevölkerung war geringer als in der weißen.

Fast in allen Studien überwogen die weiblichen anencephalen Merkmalsträger: MacMAHON, PUGH, INGALLS (1953) fanden ein Verhältnis von 159 F : 69 M, TÜNTE (1965) 238 F : 100 M und ELWOOD, NEVIN (1973) 110 F : 41 M.

Tabelle 4: Häufigkeit von Anencephalie unter Klinikgeburten

Autor/Ort/Zeitraum	Zahl d. Geb.	Anencephalie absolute Zahl	%
BÖÖK, RAYNER (1950) Malmö u. Lund 1917-19	105 812	67	0,63
MacMAHON, PUGH, INGALLS (53) Rhode Island 1936-52	168 654	326	1,93
FREZAL, LAMY (1956) Paris 1945-55	144 611	65	0,45
FREZAL, LAMY (1956) Lyon 1945-55	59 406	7	0,12
EDWARDS (1958) Schottland 1939-56	-	-	2,45
SEARLE (1959) Singapur 1953-56	88 069	68	0,77
TÜNTE (1965) Reg.bez. Münster 1950-56	271 821	338	1,24
HOROWITZ, McDONALD (1969) Quebec 1961-65	-	948	1,44
ELWOOD, NEVIN (1973) Belfast 1964-68	41 351	151	4,2

2.1.6. Epidemiologie

Neben der Bestimmung geographischer Häufigkeitsunterschiede wurde in zahlreichen großangelegten Studien die Einflußnahme verschiedenster Faktoren auf die Anencephalie untersucht.

YEN und MacMAHON (1968) stellten für den Zeitraum 1936 bis 1965 ein Zurückgehen der Anencephalie in den Nachkriegsjahren für New England/USA fest. In einer Untersuchung von EDWARDS (1958) in Schottland, unterlag die jährliche Mißbildungsrate zwar beträchtlichen Schwankungen, es war je-

doch kein einheitlicher Trend ablesbar. Es konnte dagegen eine größere Häufigkeit der Anencephalie im Winterhalbjahr Oktober-März gegenüber dem Sommerhalbjahr April-September festgestellt werden, ein Befund, den TÜNTE (1965) bestätigen konnte.

Ebenfalls auf regionalem Gebiet konnten innerhalb des Erhebungsgebietes deutliche Häufigkeitsunterschiede gefunden werden (TÜNTE 1965, EDWARDS 1958, HOROWITZ, McDONALD 1969). Bei den beiden zuletzt genannten Arbeiten zeigte sich ein Vorherrschen der Anencephalie in städtischen Gebieten. Eine weitere Korrelation ergab die differenzierte Betrachtung der Bevölkerung: Angehörige niederer sozioökonomischer Schichten haben häufiger anencephale Kinder als Angehörige höherer Schichten (EDWARDS 1958, HOROWITZ, McDONALD 1969, ELWOOD, NEVIN 1973).

Im Vergleich von weißer und farbiger Bevölkerung in Rhode Island/USA konnten MacMAHON, PUGH, INGALLS (1953) ein signifikant höheres Vorkommen von Anencephalie bei Weißen beobachten. Die weitaus niedrigste Häufigkeitsrate war dagegen unter der jüdischen Bevölkerung mit 0,30:1000 festzustellen, sie betrug ein Siebtel (!) der Häufigkeit bei Nichtjuden. HOROWITZ und McDONALD (1969) konnten dies für die Provinz Quebec bestätigen: Häufigkeitsrate bei den Franzosen 1,43:1000, bei den Engländern 1,77:1000, bei den Juden 0,33:1000. Searle (1959) konnte in Singapur ebenfalls große Häufigkeitsunterschiede in den einzelnen ethnischen Gruppen nachweisen: Hakkas (chinesischer Stamm) 0,0:1000, Sikhs (indischer Stamm) 6,5:1000.

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang mögliche ätiologische Faktoren von seiten der Mutter. INGALLS, PUGH und MacMAHON (1954) wiesen eine signifikant höhere Mißbildungsrate mit höherem mütterlichen Alter nach. EDWARDS (1958) und HOROWITZ, McDONALD (1969) fanden einen ersten Häufigkeitsgipfel für Mütter, die weniger als 19, bzw. 20 Jahre alt waren, ein Minimum um das 25. Lebensjahr

und danach ein stetiges Ansteigen mit zunehmendem Alter der Mutter. Übereinstimmung herrschte auch darüber, daß Erstgebärende weitaus häufiger anencephale Kinder zur Welt bringen, als Zweit- oder Drittgebärende. Ein zweites Maximum fanden INGALLS, PUGH, MacMAHON (1954) ab Geburtenrang 6.

Schon lange sind in der Literatur Familien mit häufigen Mißbildungen des Zentralnervensystems, vor allem Anencephalie und Spina bifida, bekannt. Das Risiko für ein Kind, das nach einem anencephalen Merkmalsträger geboren wird, beträgt ungefähr 5 Prozent (MacMAHON, PUGH, INGALLS 1953), ebenfalls mit einer Mißbildung des Zentralnervensystems behaftet zu sein. Anencephalie und Spina bifida treten dabei in analoger Weise auf: Auf eine anencephale Geburt folgt mit gleicher Wahrscheinlichkeit eine weitere Anencephalie bzw. eine Spina bifida und umgekehrt. Dies alles spricht für eine gemeinsame Ätiologie von Anencephalie und Spina bifida. Für eine Geburt, die auf zwei mißgebildete Geburten folgt, beträgt die Gefährdungsziffer um 10 Prozent (YEN, MacMAHON 1968).

Einen einzigartigen Fall beschreibt HORNE (1958): Nach drei aufeinanderfolgenden anencephalen Schwangerschaften bringt die Mutter nach künstlicher Insemination von einem fremden Spender mit gesunden Kindern, ein weiteres anencephales Kind auf die Welt.

POLMAN (1951) berichtet über 181 Familien in den Niederlanden mit Merkmalsträgern von Anencephalie, Spina bifida und Hydrocephalie. Er stellt dabei einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz an Blutsverwandtschaft fest und postuliert einen monomeren rezessiven Erbgang. Dies wird jedoch von verschiedenen Autoren angezweifelt, da es sich hier offensichtlich um ein Isolat handelte.

2.1.7. Zwillinge

Über Anencephalie bei Zwillingen wurden sowohl Einzelkasuistiken, als auch Zahlenmaterial aus großen epidemiologischen und statistischen Arbeiten bekannt:

RECORD und McKEOWN (1951) berichten über 24 Zwillingspaare, die alle diskordant für Anencephalie sind. Davon sind 17 Paare gleichgeschlechtlich (4 MM, 13 FF) und 7 Paare ungleichgeschlechtlich (3 MF, 4 FM). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß die Fälle von konkordanten eineiigen Zwillingen infolge einer erhöhten Abortrate unterrepräsentiert seien.

YEN und MacMAHON (1968) stellten aus eigenen Untersuchungen und denen anderer Autoren 59 Zwillingspaare mit Anencephalie zusammen, die alle diskordant sind. Es sind hier ebenfalls die Fälle von RECORD und McKEOWN (1951) mit einbezogen. Von den 59 Paaren sind 43 gleichgeschlechtlich (17 MM, 26 FF) und 14 ungleichgeschlechtlich (8 MF, 6 FM), bei 2 Paaren ist das Geschlecht unbekannt. Die Autoren sehen keine Hinweise für eine erhöhte Abortrate unter den Zwillingen, oder dafür, daß gleichgeschlechtliche Paare eher abortiert würden als ungleichgeschlechtliche.

HOROWITZ und McDONALD (1969) teilten im Rahmen ihrer Untersuchungen über Anencephalie und Spina bifida in Quebec folgende Zwillingspaare mit: Von 40 Zwillingspaaren mit Anencephalie sind alle diskordant. Sie setzen sich zusammen aus 24 gleichgeschlechtigen (9 MM, 15 FF) und 16 Pärchenzwillingspaaren (8 MF, 8 FM). Die Autoren schätzen die Zahl der diskordanten eineiigen Paare auf 8 (20 Prozent).

De BELLEFEUILLE (1969) stellte aus Einzelkasuistiken, sowie aus statistischen Arbeiten vieler Autoren 96 Zwillingspaare zusammen, wobei jedoch auch Drillinge und Doppelmißbildungen als solche gezählt wurden. Weiterhin enthält die Arbeit ebenfalls die Zwillingsmittelungen von RECORD und McKEOWN (1951), sowie von YEN und MacMAHON (1968). Von

den 96 Zwillingspaaren sind 12 Paare konkordant und 84 diskordant. Von 64 gleichgeschlechtigen Paaren sind 9 konkordant (14,1 Prozent), von den 22 Pärchenzwillingspaaren 2 konkordant (9,1 Prozent) und von den 10 Paaren mit unbekanntem Geschlecht 1 Paar konkordant (10,0 Prozent). Bei Zugrundelegung der Eiigkeit ergibt sich folgendes Bild: Von den 24 eineiigen oder wahrscheinlich eineiigen Zwillingspaaren sind 7 konkordant und 17 diskordant, von den 48 Paaren unbekannter Eiigkeit 2 konkordant und 46 diskordant, und von den 24 sicher oder wahrscheinlich zweieiigen Paaren 3 konkordant und 21 diskordant. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die Hypothese von einer genetischen Bedingtheit der Anencephalie nicht länger aufrechtzuhalten sei. Der hohe Prozentsatz an monoamniotischen Zwillingspaaren scheint dafür zu sprechen, daß "monoamniotische Verhältnisse als Prädisposition für die Anencephalie anzusehen seien".

Tabelle 5: Zusammenstellung von Serierendaten über anencephale Zwillingspaare.
Konkordante Fälle sind in Klammern angegeben.
9(6) bedeutet: Von 9 Zwillingspaaren sind 6 konkordant. unb.G. bedeutet unbekanntes Geschlecht

	MM	FF	MF	FM	unb.G.	Zus.
RECORD, McKEOWN (51)	4	13	3	4	-	24
YEN, MacMAHON (68) a)	13	13	5	2	2	35
HOROWITZ, McDONALD (69)	9	15	8	8	-	40
De BELLEFEUILLE (69) b)	7	9(6)	4(2), 2, 2	8(1)		32 c)
	33	50(6)	20(2)	2 16	10(1)	131(9)

a) Daten von RECORD, McKEOWN (51), die in der Arbeit mit einbezogen sind, wurden abgezogen.

b) Fälle von Doppelmißbildungen, Drillingen, sowie die in der Arbeit enthaltenen Daten von RECORD, McKEOWN (51) und YEN, MacMAHON (68) wurden abgezogen.

c) Bei 2 PZ-Paaren war nicht bekannt, ob M oder F anencephal.

JAMES (1976): faßte insgesamt 389 anencephale Zwillingspaare aus Seriendaten zusammen, wobei außer den bereits von YEN und MacMAHON (1968) veröffentlichten Daten 10 weitere Studien zusammengetragen wurden. Unter Zugrundelegung der Häufigkeitsziffern des betreffenden Landes der jeweiligen Studie, kommt der Autor zu dem Ergebnis, daß die Häufigkeit der Anencephalie bei ungleichgeschlechtigen Zwillingen (PZ) nicht beträchtlich von der Häufigkeit bei Einzelgeburten abweichen würde. Anders sei es bei gleichgeschlechtigen Zwillingen: Gleichgeschlechtige Paare stehen zu den PZ-Paaren im Verhältnis von $2 \frac{2}{3} : 1$. Der Autor folgert daraus, daß EZ-Paare etwa $1 \frac{2}{3}$ mal häufiger anencephal seien, als ZZ-Paare und PZ-Paare. Weiterhin wird festgestellt, daß die Konkordanzraten insgesamt gesehen nicht etwa niedrig seien, wie oft geglaubt wird, sondern den Wiederholungsziffern (recurrence rates) in befallenen Geschwisterschaften entsprechen würden.

Tabelle 6: Zusammenstellung von Seriendaten über anencephale Zwillingspaare. Aus JAMES (1976).

	Konkordant	Diskordant	Zus.
Gleichgeschl. Paare	10	273	283
PZ-Paare	2	104	106
Zus.	12	377	389

2.2. ZWILLINGSZUSAMMENSTELLUNG

2.2.1. Eineiige Zwillingspaare

Konkordantes Vorkommen:

Autor	(Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang.,Fam.	Urs.
01	WIESE (1950)	■ ■	{1) Anenc. + (2) Anenc. +	Mutter: 2 Myome im Uterus. 2 Aborte 4. Kind starb an Pyl.spasm. (5.Wo)	end.(?)
02	LIN PLENK (1955)	● ●	{1) Anenc. + (2) Anenc. + dopp.Nierenbecken,teilw. dopp.Ureter re (1)u.(2): Exoph.,Lungen-Atelekt.,NN-Hypoplasie	1 Kind starb an Magenbeschw.	end.(?)
03	TOULOUSE DUBOIS (1957)	● ●	{1) Anenc. + (2) Anenc. u. Sp.bifida + Plac: monoamn. Verknäuelung d.Nabelschnüre	Akut.Hydramn. 1 Abort, Op. e.Dermoidcyste i.Ovar.	?
04	De HAAN (1966)	● ●	{1) Anenc. + (2) Anenc. +	Polyhydramn. Ödeme, vagin. Ausfluß infolge.intraut. Pessars vor d.Zwill.schwang. 1 Abort,1 ther.Abort.	?

Diskordantes Vorkommen:

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
05 V.BRAITEN- BERG (1948)	○ ●	(1) Normal nach 4 Std. + (2) Anenc. + Plac: Gef.anast omosen	Kurz vor Geb. leichte Blu- tungen	exog(?)
06 GREBE (1948)	○ ●	(1) Maz. Totge- burt + (2) Anenc. + Plac: Gef.anast Nebenplacenta	Schwerer Sturz 2. Mo; Anhal- tendes Erbre- chen. Schwester der Mutter: Krampf anfälle	exog.
07 PANSE GIERLICH (1948)	□ ■	(1) Ohr-, Öso- phag.mißbgn. + nach 1 Tg (2) Anenc. + Rhach., Acardie Bauchspalte, Ösoph.mißbg. Klumpf. etc.	Mutter: Uterushorn re. selbst ZZ. mehrere Zwill. paare i. Fam d. Mutter: 2 Zwill.paare kurz n.Geb. +	?
08 WILSON (1955)	□ ■	(1) Maz. Totge- burt + (2) Anenc. + Plac: monoamn. Gef.anast. Nabelschn.um- schlingg.um Hals v.(1)und 3fache Verknotg d.Nabelschnur	Hydramnion	exog(?)
09 DUMOULIN GORDON (1959)	■ □	(1) Anenc. + (2) Norm., ges.	Schw. Hydramn. vorher Geb. v: 2 Anenc.(1 W, 1M), 1 weit. Sohn starb an Bronchopneum. mit 3 Mon. Geistesschw. i. Fam.d.Mutter	end.

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang.,Fam.	Urs.
10 STALLYBRASS (1960)	□ ■	(1) Normal + (2) Anenc. u. Sp.bif.occ. +	Rubella-Expos. exog(?) währ. Schwang. Rubella	
11 PEDLOW (1961)	○ ●	(1) Normal,leb. (2) Anenc. + Plac: monoamn. Nabelschnüre m. Amnion verwachs.	Unauffällige Schwang.schaft	?
12 BRET DUBOIS (1961)	□ ■	(1) Normal,ges. (2) Anenc. + Plac: monoamn. Verknotg.d.Na- belschnüre	-	exog.
13 ALI (1962)	□ ■	(1) Normal (2) Anenc.hemi- melus + Mißbldgn re. Hand u. Arm; Verdopp. d. Daumens li	Unauffällige Schwang.schaft Plac: monoamn.	?
14 HONNEBIER (1963)	● ○	(1) Anenc. + (2) Normal,ges.	Hydramnion Hypertonie d. Mutter währ. 2 vorausgeg. Schwang.schftn.	?
15 De SA STRONG CORNEY (1964)	○ ●	(1) Normal,ges. 4 Fing.furche re,1 Nab.art. (2) Anenc. + Kompl.Kr.rhach Gaum.spalte Klumpf. bds. Plac: Art.-art. Anastomosen.	Hydramnion 28. Wo	exog(?)
16 DAMJANOV KUVACIC (1974)	● ○	(1) Anenc. + (2) Normal +	Geb. i. 5.Mo	exog(?)

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
17 FIELD KERR (1974)	● ●	(1) Anenc. + (2) Meningomye- locele +	(Aus einer Statistik)	?
18 OSATHANONDH DRISCOLL NAFTOLIN (1975)	■ □	(1) Anenc.u.Sp. bifida + Gaum.spalte, Epispadie (2) Normal Plac: monoamn. Gef.anast., Rand atrophie, akute Decid. chor. amni- itis.	Polyhydramnion exog. 33. Wo 1 ther. Abort 1 Jahr zuvor	

2.2.2. Zweieiige gleichgeschlechtige Zwillingspaare

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
19 TOWELL	● ●	(1) Anenc. u. Sp.bifida + (2) Anenc. u. Sp.bifida +	Geleg. morgend liche Übelkeit Hydramnion Zwill.anamnese väter- u. müt- terlicherseits	?
20 FIELD KERR (1974)	● ●	(1) Anenc. + (2) Meningomye- locele +	(Aus einer Statistik)	?

2.2.3. Pärchenzwillingspaare

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
21	LEWIS (1960)		(1) Anenc. + Maz. Frucht (2) Anenc.	Hydramnion 22. Wo	?
22	DUMOULIN GORDON (1959)		(1) Anenc. u. Sp.bifida + (2) Normal + (1.Tag)	Hydramnion	?
23	DUMOULIN GORDON (1959)		(1) Normal, leb.Hydramnion (2) Anenc. +		?
24	SYMONDS (1965)		(1) Hydroc. u. Sp.bifida + (9. Mo) (2) Anenc. +	Hydramnion, präekl.Toxämie Megalobl.-An- ämie d.Mutter 2 Aborte vor Zwill.schwang.	exog. Folsre- Mangel
25	HOBBS (1966)		(1) Hydroc. u. Sp.bifida + (2) Anenc. + Maz. Frucht	Hydramnion Plac.an Vorder wand d.Uterus gelegen. Amniocentese Zwill.anamnese väter-u.mütter licherseits	?
26	GAVOURIN JACKSON (1967)		(1) Anenc. + (2) Normal, leb.	1.u.2.Schwang. jeweils Abort i.d. 10. Wo	?
27	GAVOURIN JACKSON (1967)		(1) Normal, leb. (2) Anenc. +	Akut. Hydramn. Schmerzen re Brust, Dyspnoe. 3.Kind (männl) Sp.bif. + 6.Wo 5.Schwang.: Abort i.2/3.Mo	?

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
28	ELWOOD NEVIN (1973)	 	(1) Normal (2) Anenc. u. Sp.bifida	(Aus einer Statistik)	?

2.2.4. Zwillingspaare unbekannter Eiigkeit

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
29	LABATE CALVELLI (1952)	 	(1) Anenc. + leicht mazer. (2) Anenc. + leicht mazer.	Polyhydramnion Uterusruptur 1.Schwang.: Totgeburt 2.Kind: + 2.Tg an Pneumonie	?
30	DJMOULIN GORDON (1959)	 	(1) Anenc. + (2) Normal + (5. Std)	Akut.Hydramn. exog(?) 1 Totgeb.(schw. Rö-Str Zangengeb.) Rö-Bestrahlg weg. Mamma-Ca 1 Jahr vor Zwil. geb.	Rö-Str
31	GAVOURIN JACKSON (1967)	 	(1) Norm., leb. (2) Anenc. +	Präekl.Toxämie exog(?) 38. Wo Großmutter müt terl.seits wen. 1 Zwill.schwang	exog(?)
32	ELWOOD NEVIN (1973)	 	(1) Hydroc. u. Sp.bifida + (2) Anenc. u. Sp.bifida +	(Aus einer Statistik)	?
33	ELWOOD NEVIN (1973)	 	(1) Anenc. (2) Normal	(Aus einer Statistik)	?

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
34	ELWOOD NEVIN (1973)	○ ●	(1) Normal (2) Anenc.	(Aus einer Statistik)	?
35	FISHER GARETT KOSSOFF (1975)	□ ◆	(1) Norm., leb. (2) Anenc. + Zwill.: zwei- eiig!	Expos.m. Rubella (6. Wo) Posit. Ser. test Polyhydramnion 2. Schwang.: Abort i. 12. Wo	exog. Rubella
36	VINCE RAWLINSON (1977)	○ ●	(1) Norm., ges. (2) Anenc.	Hydramnion Amniocentese 19. Wo	?

2.2.5. Drillingspaare

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
37	SCOTT PATERSON (1966)	● ● ●	(1) Anenc. u. Kran.rhach + (2) Anenc. u. Kran.rhach + (3) Anenc. u. Kran.rhach + Plac: monochor. triamniot. Gef.anast.	Erkältung in 2. exog(?) Wo d. Schwang. Vag. Blutungen Hydramnion 2. Schwang: Abort i. 6. Wo.	

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang.,Fam.	Urs.
38 KOHLER MacDONALD (1972),	○ ● ○	(1) Norm.,ges. (2) Anenc. + (3) Norm.,ges. Plac: dichor., triamniot. (1)u.(2) ein- eiig!	Polyhydramn. Dyspepsie,öde mat. Hände, Kopfschmerzen 3.Schwang.: männl.anenc. Totgeb. + Vater: Einnah- me v. MAO-Hem- mern währ. Konzept.d. 3. Kindes u.d. Drillinge!	exog(?)
39 FIELD KERR (1974)	● ○ ○	(1) Anenc. + (2) Normal + (3) Normal + Eineiigkeit aller 3 Drill.	(Aus einer Statistik)	?

2.2.6. Doppelmißbildungen

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang.,Fam.	Urs.
40 CANDARDJIS (1953)	▲	Anencephalus hexamelus: 1 anenc. Kopf, dopp.Wirb.sle, 2.Thorax u. Schultergürtel m. 2 vollentw. ober.Gliedmaßen	Schwang.schaft unauffällig	?

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
41 GREEN (1953)		Anencephalo- thoracopagus + 1 anenc. Kopf, jeweils 2 Paare v. ober. u. unt. Extremitäten	Polyhydramn. 6. Mo.	?
42 VOGEL (1958)		Dicephalus + (Duplicitas anterior-Typ) re: Anenc.Kopf tot.Rhach. li: Norm.Kopf thor.lumb. Rhachisch. 1 Thor., 8 kamm- riges Herz, Ver- dopp.d.Lungen, Ösoph., Magen, Aorta; Uterus bicornis	Schwang.schaft unauffällig 2 Aborte vor Doppelmisbldg.	?
43 BUCHTA (1973)		Thoracopagus + re: Anenc. li: Anenc. Dopp.Hirnstamm, Rückenmark, Gau- men (gespalten) Bifurkat.d.Aor- ta, 1 Paar Herz- ventrikel, dopp. Trach, Lungen 1 Ösoph., 1 Ma- gen; dopp.Colon, Leber u.Pankr.	Pyelonephritis 29.Wo, inguin. Herniorhaphie re; schw.Depres- sionen i. letzt.Schwang. monat	?
44 O'TOOLE (1976)		Anencephalo- thoracopagus (weibl.) 1 Kopf m.2 Mund öffngn, dopp.WS, 4 Arme, 4 Beine teilw. Verdoppl. d.inn.Organe	Polyhydramn. 2 Spontanabor- te d.Mutter	?

2.3. ABBILDUNGEN



Abb. 2:

Diskordante Anencephalie
bei weiblichen EZ.
Links mazerierte Totge-
burt, rechts anencephaler
Zwilling.
(GREBE 1948)



Abb. 3: Konkordante Anencephalie bei männlichen EZ.
(WIESE 1950)



Abb. 4= Konkordante Anencephalie bei weiblichen EZ.
(LIN, PLENK 1955)



Abb. 5:

Anencephalus hexamelus
unbekannten Geschlechts:
Doppelte Wirbelsäule,
zweiter Thorax und Schul-
tergürtel, weiteres Paar
oberer Extremitäten.
(CANDARDJIS 1953)



Abb. 6: Anencephalothoracopagus unbekannten Geschlechts.
(GREEN 1953)

2.4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

2.4.1. Material

Das gesammelte Material setzt sich zusammen aus 36 Zwillingspaaren, 3 Drillingspaaren und 5 Doppelmißbildungen.

Die Zwillingspaare gliedern sich auf wie folgt:

Bei den 18 eineiigen Zwillingspaaren sind 4 Paare konkordant und 14 Paare diskordant. Von den zweieiigen Zwillingspaaren gleichen Geschlechts (ZZ) ist 1 Paar konkordant, 1 Paar diskordant. Bei den 8 Pärchenzwillingspaaren (PZ) ist 1 Paar konkordant, 7 Paare diskordant und bei den 8 Zwillingspaaren unbekannter Eiigkeit (UZ) 1 Paar konkordant und 7 Paare diskordant.

Das Geschlechtsverhältnis der anencephalen Merkmalsträger beträgt 24 F : 17 M (1 Merkmalsträger ist unbekannten Geschlechts). Werden die Drillingsfälle, sowie die Doppelmißbildungen mit einbezogen, so erhält man ein Verhältnis von 33 F : 17 M.

Tabelle 7: Genaue Aufgliederung der Zwillingspaare

	Konkordant			Diskordant			Ges.
	M	W	zus.	M	W	zus.	
EZ	1	3	4	7	7	14	18
ZZ	-	1	1	-	1	1	2
PZ			1	3	4	7	8
UZ	1	-	1	2	1	4	8
Ges.			7	12	1	16	29
							36

Zusammenfassung:

Die diskordanten Fälle überwiegen sowohl insgesamt (7 konk.: 29 disk.), als auch bei den eineiigen Zwillingen (4 konk.: 14 disk.). Das Geschlechtsverhältnis zeigt ein Überwiegen der weiblichen anencephalen Merkmalsträger, wenn auch nicht in dem Maße, wie andere Studien.

2.4.2. Klinische Symptomatik der Merkmalsträger

Es wurden hier die Drillingsmitteilungen einbezogen, die Doppelmißbildungen wurden wegen ihrer besonderen Problematik ausgeschlossen.

Die infauste Prognose der Anencephalie bringt es mit sich, daß alle Merkmalsträger entweder als Totgeburten auf die Welt kamen, oder aber innerhalb der ersten Lebenstage verstarben. In 4 Fällen waren die anencephalen Merkmalsträger bereits mazeriert.

Von den 48 anencephalen Merkmalsträgern wiesen 13 zusätzlich eine Spina bifida auf.

In 4 Fällen wurden andere zusätzliche Mißbildungen festgestellt:

- (2) Doppeltes Nierenbecken und Ureter.
- (7) Acardie, Bauchspalte, Ösophagusmißbildung und Klumpfuß.
- (13) Arm- und Handmißbildung rechts, Verdoppelung des linken Daumens.
- (15) Gaumenspalte, Klumpfuß beiderseits.

Zusammenfassung:

Die große Anzahl der Merkmalsträger mit zusätzlicher Spina bifida spricht wiederum für die gemeinsame Ätiologie von Anencephalie und Spina bifida, es können auch weitere dysraphische Störungen mit der Anencephalie einhergehen.

2.4.3. Klinische Symptomatik der nicht anencephalen Partner

Die Anzahl der nicht anencephalen Zwillings- bzw. Drillingspartner beträgt 33, wobei 19 weiblich, 14 männlichen Geschlechts sind.

8 Kinder werden als normal und gesund bezeichnet, 6 weitere lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung und werden als normal eingestuft, weitere 3 normale Lebendgeburten werden aufgeführt. Man darf also von den diskordanten Zwillings- und Drillingspartnern 17 (ungefähr 50 Prozent) als lebend und normal betrachten.

7 nicht anencephale Kinder verstarben meist früh (1. Tag bis 9. Monat nach der Geburt), davon wies eines Hydrocephalie (24), ein weiteres Hydrocephalie und Spina bifida auf (32), 5 Kinder waren normal.

7 Kinder kamen als Totgeburten auf die Welt, wobei (17) und (20) Spina bifida, (25) Hydrocephalus und Spina bifida aufwies. In einem Fall (13) werden keine Angaben über das weitere Schicksal des normalen Kindes gemacht.

Untersucht man das Kollektiv der nicht anencephalen Partner auf bestehende Mißbildungen, so ergibt sich folgendes Bild:

24 Kinder sind nicht mißgebildet, 5 Kinder weisen eine Spina bifida auf, wovon in 3 Fällen (24), (25), (32) zusätzlich eine Hydrocephalie besteht. 4 weitere Geburten zeigen eine mazerierte Totgeburt (6), (8), Ohr- und Ösophagusmißbildungen (7), sowie eine Vierfingerfurche bei ansonsten unauffälligem Phänotyp (15).

Zusammenfassung:

Von den nicht anencephalen Zwillings-, bzw. Drillingspartnern überlebten ungefähr 50 Prozent. Ein großer Anteil der diskordanten Partner ist normal, von den vorliegenden Mißbildungen sind vor allem Spina bifida und Hydrocephalus (dysraphische Form) zu nennen.

2.4.4. Eiigkeit

Bei der Betrachtung der Eiigkeit der anencephalen Zwillingsmittelungen fällt der ungewöhnlich hohe Anteil an eineiigen Zwillingspaaren auf (18 von 36). Die Ursachen hierfür mögen zum einen in der Konzeption dieser Arbeit als Sammelkasuistik begründet liegen, zum anderen wurden jedoch bei eineiigen Zwillingen tatsächlich höhere Mißbildungsraten festgestellt als bei zweieiigen Zwillingen oder Einzelgeburten (MOHR 1972, JAMES 1976).

Von den 18 EZ-Paaren sind 6 monoamniotisch (1 konk.: 5 disk.), in weiteren 4 Fällen werden Gefäßanastomosen in der Placenta nachgewiesen, was für monochorische, diamniotische Eihautverhältnisse spricht.

Zusammenfassung:

Die Hälfte der anencephalen Zwillingspaare ist eineiig. Der hohe Anteil an monoamniotischen Zwillingsfällen könnte vermuten lassen, daß diese Eihautverhältnisse zu dieser Mißbildung prädisponieren, eine ursächliche Bedeutung von placentaren Gefäßanastomosen für die Anencephalie erscheint ebenfalls möglich.

2.4.5. Schwangerschaftsverlauf

Es werden hier auch die Schwangerschaftsverläufe bei den Drillingen und den Doppelmißbildungen mit einbezogen.

Von insgesamt 44 Schwangerschaften waren 22 von einem Hydramnion begleitet. Weitere Komplikationen waren:

Ausfluß und Blutungen (4),(5),(37); präeklampsische Toxämie (24),(31); Ödeme (4),(38), Erbrechen, Übelkeit, Dyspnoe und Dyspepsie (6),(19),(27),(38).

An exogenen Noxen, die während der Schwangerschaft einwirkten, wurde beobachtet:

Schwerer Sturz im 2. Monat (6), Uterusruptur (29), Rubellaexposition (10),(35); Erkältung in der 2. Woche (37), sowie eine Pyelonephritis (43).

Folgende Zustände, bzw. Anomalien bestanden ebenfalls während der Schwangerschaft:

Uterusmyome (1), Uterushorn (7), Placentaanomalie (25), Folsäuremangel-Anämie (24), Zustand nach Röntgenbestrahlung wegen Mamma-Karzinom ein Jahr vor der Zwillingschwangerschaft (30), inguinale Hernioraphie und schwere Depressionen im letzten Monat (43), Zustand nach vorausgegangener Operation einer Dermoidcyste im Ovar (3), Hypertonie bei allen vorausgegangenen Schwangerschaften (14).

Zusammenfassung:

Die Hälfte der Fälle unseres Kollektivs geht mit einem Hydramnion während der Schwangerschaft einher. Weitere Zustände, die eine anencephale Schwangerschaft ankündigen können, sind Blutungen, präeklampsische und eklampsische Zustände. In einigen Fällen ließen sich exogene Noxen als Ursache der Anencephalie nachweisen: Rubella, Röntgenstrahlen, sowie mechanische Beeinträchtigung infolge Sturz der Mutter während der Schwangerschaft oder bestehender Anomalien im Bereich von Uterus und Placenta.

2.4.6. Familienanamnese

Es wurden hier wiederum auch die anencephalen Drillings- und Doppelmißbildungsfälle in die Betrachtung mit einbezogen.

Von den 44 Müttern, die anencephale Menrlinge oder Doppelmißbildungen auf die Welt brachten, weisen 11 Aborte in ihrer Schwangerschaftsanamnese auf. In Fall (18) handelte es sich um einen therapeutischen Abort.

In 5 Fällen gebar die Mutter außer ihren anencephalen Mehrlingen ein totes Kind, bzw. ein Kind, das innerhalb des ersten Lebensjahres verstarb.

In 3 Familien kamen innerhalb der Geschwisterreihe ein oder mehrere weitere Fälle von Anencephalie, bzw. Spina bifida vor.

Zwillingsgeburten in der väterlichen oder mütterlichen Familienanamnese konnten in 4 Fällen eruiert werden. In 2 Fällen waren in der Verwandtschaft Anfallsleiden, bzw. Geistesschwäche festzustellen: Krampfanfälle der Schwester der Mutter (6), Geistesschwäche von Schwester, Onkel und Cousin der Mutter (9).

Einzigartig ist wohl Fall (38), wo der Vater jeweils bei der Konzeption der anencephalen Drillingschwangerschaft, als auch bei der Konzeption eines weiteren anencephalen Kindes Monoaminoxidase-Blocker einnahm, während 2 weitere Kinder, bei deren Konzeption keine MAO-Blocker eingenommen wurden, gesund sind.

Zusammenfassung:

Auffällig ist der große Anteil von Aborten und Totgeburten in den Familien mit anencephalen Mehrlingsgeburten. Die Zahl von 3 Familien, in denen weitere anencephale Geburten erfolgten, ist vergleichsweise gering, entspricht aber ungefähr den bekannten Gefährdungsziffern.

2.4.7. Mütterliches Geburtsalter

Das Geburtsalter der Mutter war in 34 der insgesamt 44 Fälle angegeben. Das durchschnittliche Geburtsalter betrug 27,91 Jahre. Eine weitere Aufschlüsselung ist dem Diagramm 1 zu entnehmen.

Diagramm 1: Anzahl der anencephalen Schwangerschaften in Abhängigkeit vom mütterlichen Geburtsalter.



2.4.8. Geburtsgewicht

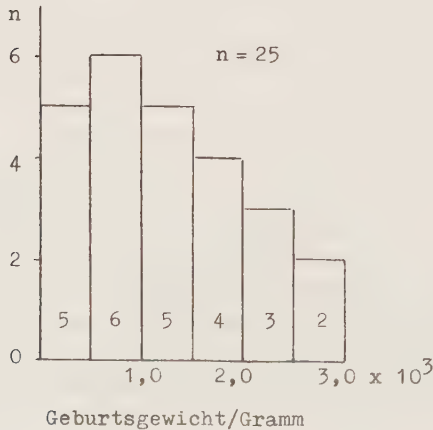
Das Geburtsgewicht war bei 32 von 48 anencephalen Merkmals-trägern (die Doppelmißbildungen natürlich ausgenommen) und bei 23 von 33 diskordanten nicht anencephalen Partnern angegeben. Bei der Mittelwertbestimmung des Geburtsgewichtes wurde bei konkordanten Zwillingen, bzw. den konkordanten Drillingen das arithmetische Mittel der Geburtsgewichte als 1 Wert gezählt, um eine Überrepräsentation der konkordanten Fälle zu vermeiden.

Das mittlere Geburtsgewicht der Anencephalen beträgt 1 277,00 Gramm (25 Einzelwerte).

Das mittlere Geburtsgewicht der nicht anencephalen diskordanten Partner beträgt 1 715,78 Gramm (18 Einzelwerte). Zur Kontrolle wurde das entsprechende Geburtsgewicht der diskordanten anencephalen Partner berechnet, das bei 1 256,22 Gramm liegt (18 Einzelwerte).

Die Verteilung der anencephalen Merkmalsträger auf die verschiedenen Gewichtsklassen, wie sie im folgenden Diagramm dargestellt ist, zeigt, daß der größte Teil der Werte im unteren Gewichtsbereich von 0 bis unter 1 500 Gramm liegt.

Diagramm 2: Anzahl der anencephalen Merkmalsträger in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht.



Zusammenfassung:

Anencephale Kinder kommen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auf die Welt. Dieses Mindergewicht ist bedingt durch:

- a) Vorzeitige Geburt: Die nicht anencephalen diskordanten Partner weisen ebenfalls ein beträchtliches Untergewicht auf.
- b) eine Entwicklungshemmung, die durch die Anencephalie als solche bedingt ist: Die anencephalen Mehrlingspartner sind im Durchschnitt bei der Geburt um etwa ein Viertel leichter, als ihre nicht anencephalen Partner.

2.4.9. Ursachen der Anencephalie

Nur in wenigen Fällen ergaben sich Hinweise auf die Ätiologie der Anencephalie.

a) Endogene Ursachen:

Familiäre Disposition (9)

b) Exogene Ursachen:

Mechanische Beeinträchtigung des Embryos (6);

Rubella (10), (35);

Röntgenstrahlen (30);

Infektionen (37);

Medikamente ? (Monoaminoxidase-Blocker) (38);

Folsäuremangel-Anämie der Mutter (24)

Zusammenfassung:

Wenngleich in unserem Kollektiv die exogenen Ursachen stark überwiegen, kann man eine endogene, erbliche Disposition nicht völlig ausschließen.

3. MICROCEPHALIE

3.1. EINLEITUNG

3.1.1. Definition

Man spricht heute allgemein dann von einer Microcephalie, "wenn der Kopfumfang in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht um mehr als die dreifache Standardabweichung von dem für die betreffende Bevölkerung festgestellten Mittelwert nach unten abweicht, und wenn gleichzeitig ein ausgesprochenes Mißverhältnis zwischen dem abnorm verkleinerten Hirnschädel und dem normal entwickelten Gesichtsschädel besteht." (KOCH 1968, 1971)

Die primäre Ursache der Microcephalie ist in einer Entwicklungsstörung des Gehirns zu sehen, als deren Folge der Gehirnschädel in seinem Wachstum zurückbleibt. Unter den Microcephalien lassen sich heute zahlreiche exogen bedingte und erbliche Formen unterscheiden, wobei die exogenen Formen jedoch weit häufiger sind. Die Microcephalie kann dabei jeweils als eigenes Syndrom auftreten, oder sie stellt ein Begleitsymptom eines komplexen Mißbildungssyndroms dar, das ebenfalls exogen oder hereditär bedingt sein kann.

3.1.2. Klinisches Bild

Das klinische Bild der Microcephalie zeichnet sich neben der Kleinheit des Gehirnschädels durch Schwachsinnszustände verschiedener Grade aus. Der beobachtete Intelligenzdefekt entspricht meist der Imbezillität und der Idiotie, in einzelnen Fällen der Deбилität. Vom äußeren Aspekt lassen sich oft eine fliehende Stirn und ausgeprägte Überaugen-

wülste erkennen. Oberkiefer und Nase springen vor, das Kinn weicht zurück: Es entsteht das für die Microcephalie charakteristische "Vogelgesicht" ("Aztekentypus", "pinhead").

Mit der Microcephalie gehen häufig epileptische Krampfanfälle einher. Diese können sowohl generalisiert auftreten, als auch fokal betont sein. Bei Säuglingen beobachtet man nicht selten Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe. Die EEG-Befunde sind bei zwei Dritteln der Patienten abnorm. Im Encephalogramm wird des öfteren ein zusätzlich bestehender Hydrocephalus diagnostiziert; weiterhin können Porencephalie, Balkenmangel, sowie Veränderungen der basalen Cisternen mit der Microcephalie einhergehen. An pathologisch-anatomischen Veränderungen ist an erster Stelle eine Gewichtsreduktion des Gehirns anzuführen. Während eine gleichmäßige Verkleinerung sämtlicher Hirnanteile (Hypoplasie) zu den seltenen Befunden zählt, treten dysharmonische Formen mit multiplen Veränderungen wie Pachy- und Microgyrien, Heterotopien, mangelnde Differenzierung der Hirnschichten und Agenesien bestimmter Hirnanteile häufiger auf.

Klinisch-neurologisch lassen sich alle Formen spastischer Lähmungen vom Typ der cerebralen Kinderlähmung beobachten, wie Tetraparesen, Di- und Hemiplegien, atonisch-astatische Lähmungen, sowie Bewegungsstörungen im Sinne der Athetose. BRANDON, KIRMAN und WILLIAMS (1959) fanden unter 131 Microcephalen 86 cerebrale Lähmungen, davon 70 spastische Diplegien, 4 Hemiplegien, 2 Ataxien, 4 Athetosen, 3 Atonien und dreimal nicht klassifizierbare Lähmungen. Als Folge einer cerebralen Kinderlähmung können sekundäre Veränderungen der Wirbelsäule wie Kyphosen, Skoliosen und Kyphoskoliosen, sowie schwere Versteifungen der oberen und unteren Extremitäten auftreten. Weitere Folgen sind Hüftgelenkluxationen und klumpfußähnliche Deformierungen der Füße.

Hirnnervenstörungen treten oft in Form von Strabismus convergens und divergens, Nystagmus und Opticusatrophien auf.



Abb. 7: Endogene Microcephalie bei einem 29jährigen Patienten.
Charakteristisches "Vogelgesicht". Aus KOCH 1968.



Abb. 8:

18jähriges Mädchen mit exo-
gen bedingter Microcephalie,
Idiotie, Epilepsie und Tetra-
parese mit schweren sekun-
dären Versteifungen.
Aus KOCH 1968.

Katarakte, Corneatrübungen, retrolentale Fibrose und Microphthalmie können Hinweise auf exogene Noxen wie Strahlenschädigung, eine Virus- oder eine Lueserkrankung liefern.

Spaltbildungen im Bereich des Gesichts (Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten), ZNS-Mißbildungen des Status dysraphicus, sowie Mißbildungen innerer Organe können mit der Microcephalie einhergehen. Hiervon weisen vor allem Herzmißbildungen auf eine exogene Genese der Microcephalie hin. Körpergröße und Gewicht der meisten microcephalen Patienten bleiben unter den Werten der Durchschnittsbevölkerung: Klein- und Minderwuchs werden häufig, Zwergwuchs dagegen selten beobachtet.

Bei allen Formen der Microcephalien ist die Lebenserwartung deutlich verringert. Ausnahmen kommen höchstens bei den noch zu besprechenden autosomal-rezessiven adulten Formen der Microcephalie vor. Bei weiblichen Kranken wurde bisweilen regelmäßige Menstruation beobachtet, einzelne histologische Hodenbefunde von microcephalen Männern lassen hier Sterilität vermuten. Zusätzlich verhindern hochgradige Intelligenzdefekte eine Partnerwahl und eine eventuelle Fortpflanzung.

3.1.3. Häufigkeit

Die Microcephalie ist ein relativ seltenes Leiden, sie kommt jedoch in allen Rassen vor. Unter den Neugeborenen beträgt die Häufigkeit zwischen 1:2 000 und 1:10 000. Der Anteil von Microcephalen unter jugendlichen schwachsinnigen Anstaltsinsassen liegt bei 1 bis 2 Prozent (KOCH 1971). Für die erblichen Formen errechneten BÖÖK, SCHUT und RIED (1953) für die Bevölkerung Schwedens im Alter von 5 bis 55 Jahren im Jahre 1930 eine Häufigkeit von 1:25 000 bis 1:50 000. Das Verhältnis von erblichen zu exogen bedingten Formen liegt etwa bei 15 : 85

(KOCH 1971), die exogen bedingten Microcephalien sind also wesentlich häufiger.

Tabelle 8: Häufigkeit der Microcephalie unter Klinikgeburten. aus KOCH (1968).

Autor/Ort/Zeitraum	Zahl d. Geb.	Microcephalie absolute Zahl	%
HÖCK, FRACARRO London 1947-51	20 151	5	0,25
HÖCK, RAYNER London 1927-36	44 109	7	0,16
CARTER London 1943	14 283	4	0,28
HARRIS, STEINBERG Rochester 1944-50	8 716	4	0,4
MURPHY Philadelphia 1929-33	130 132	13	0,1
STEVENSON, WORCESTER; RICE Boston 1930-41	29 024	6	0,21
KOCH Münster 1924-64	29 746	5	0,17
HOLLSTEIN Bochum 1952-61	15 023	2	0,13
THOMAS Erlangen 1925-62	28 267	4	0,14
KRONE München 1946-61	35 974	7	0,2

3.1.4. Ätiologie

a) Exogen bedingte Microcephalien

Exogen bedingte Microcephalien können je nach dem Zeitpunkt der Schädigung in pränatal, perinatal und postnatal unter-

teilt werden: In einer Untersuchung von KOCH (1968) erfolgte von 205 Patienten mit exogenen Microcephalien in 185 Fällen (90,2 Prozent) die Schädigung pränatal, in 11 Fällen (5,4 Prozent) perinatal und in 6 Fällen (2 Prozent) postnatal; bei 3 Patienten (1,5 Prozent) konnte der Zeitpunkt der Schädigung nicht festgestellt werden.

Bei der pränatalen Entwicklung kann das Gehirn während der kritischen sensiblen Phasen durch verschiedene teratogene Einflüsse geschädigt werden. Entscheidend ist hierbei weniger die Art der Noxe, als vielmehr ihre Einwirkungsdauer und Intensität. In Frage kommen Sauerstoffmangel, mechanische Einwirkungen, chemische Faktoren, Mangelercheinungen, endokrine Störungen, Infektionen und Strahlenschäden, vor allem während der Blastogenese und Embryogenese.

Unter den Virusinfektionen spielt die Rötelnembryopathie (GREGG-Syndrom) eine dominierende Rolle. Sie geht einher mit Herzfehler, Katarakt, Microphthalmie, Innenohrschwerhörigkeit, Schmelzdefekten der Zähne und Microcephalie. Ähnliche teratogene Wirkungen wurden beobachtet bei Mumps-, Hepatitis A-, Masern-, Varizella-, Influenza-, Poliomyelitis-, Cocksackie- und vor allem Zytomegalieviren.

Die Toxoplasmose-Encephalopathie, die im Gegensatz zu den Viruserkrankungen erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte auftritt, zeigt im Stadium der postencephalitischen Hirnschädigung folgende Symptome: Chorioretinitische Herde, intracerebrale Verkalkungen, Intelligenzdefekte und häufig Hydrocephalie, selten dagegen Microcephalie. Eine direkte Schädigung der Frucht durch ionisierende Strahlen äußert sich neben Microcephalie in Augenmißbildungen wie Microphthalmie, Kolobome, Aplasie des Nervus opticus, Linsentrübung, Chorioretinitis und in Kleinwuchs.

Perinatal entstandene Schädigungen lassen sich auf mechanische Beeinträchtigung oder auf Sauerstoffmangel zurückführen. Geburtskomplikationen von seiten der Mutter sind

Gestosen wie Präeclampsie und Eclampsie, ferner Placenta praevia, vorzeitige Placentalösung, Wehenschwäche, Hydramnion, sowie Anomalien im Bereich der Geburtswege etc. Von den Geburtskomplikationen, die vom Kind selbst ausgehen, seien nur Lageanomalien, Nabelschnurvorfal, Nabelschnurumschlingung, angeborener Herzfehler mit resultierender Hypoxie genannt.

Postnatal können vor allem Encephalitiden und Meningitiden des Säuglingsalters, sowie schwere chronische Ernährungsstörungen zu einer Schädigung des Gehirns mit resultierender Microcephalie führen. Weiterhin müssen hier die parainfektiösen Encephalitiden nach Masern, Röteln, Varizella und Mumps aufgeführt werden. Die Annahme einer postnatalen Schädigung ist nur dann gerechtfertigt, wenn bis zu diesem Zeitpunkt eine andere Schädigung ausgeschlossen werden konnte, und wenn bis dahin eine normale Entwicklung von Schädel und Gehirn stattgefunden hat.

b) Erbliche Formen der Microcephalie

Mitteilungen von familiär gehäuftem Auftreten von Microcephalie sowie populationsgenetisch-demographische Untersuchungen haben das Vorkommen einer autosomal-rezessiv vererbten Form der Microcephalie aufzeigen können. Für diesen Erbgang sprechen auch ein hoher Prozentsatz von Blutsverwandtschaft unter den Eltern der Merkmalsträger. Es lassen sich in dieser Gruppe zwei Erbtypen unterscheiden: Ein infantiler Typus mit geringer Lebenserwartung (weniger als 2 Jahre) und ein adulter Typus mit mittlerer Lebenserwartung von durchschnittlich 40 bis 50 Jahren. Von 99 untersuchten Patienten gehörten 11 zum infantilen und 88 zum adulten Typus (KOCH 1968).

Daneben gibt es einige wenige Beispiele mit geschlechtsgebundener rezessiver Vererbung. PAINE (1960) beschrieb

eine solche Microcephalieform, die mit Schwachsinn, spastischer Diplegie, Epilepsie und Opticusatrophie einherging.

Als erbliche Sondertypen der Microcephalie werden jene Fälle bezeichnet, bei welchen die Störung der Gehirnentwicklung sich auf eine autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselstörung (Enzymdefekt) zurückführen läßt. Oft gehen Seh- und Hörstörungen, schwere spastische Cerebralpareesen, sowie Hydrocephalie oder Porencephalie mit diesem Krankheitsgeschehen einher. Einzelfälle mit Microcephalie wurden mitgeteilt bei kongenitaler amaurotischer Idiotie, Ortho- und Metachromatischer Leukodystrophie, der PELIZAEUS-MERZBACHERschen Krankheit, der WESTPHAL-WILSONschen Pseudosklerose, am häufigsten jedoch bei der Phenylketonurie.

Eine weitere Sondergruppe der erblichen Microcephalien stellen jene Formen dar, die in unterschiedlicher Häufigkeit im Rahmen der sogenannten "Sondertypen des Schwachsinn" auftreten. Sie zeichnen sich aus durch neurologische Begleitsymptome, durch Augen-, Ohren-, und Hauterkrankungen und können ebenfalls als erbliche Syndrome aufgefaßt werden. Ihnen zugrunde liegt die Wirkung polyphäner Gene: Die Microcephalie stellt nur ein Symptom eines komplexeren erblichen Mißbildungssyndroms dar. Die wichtigsten Syndrome sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 9: Sondertypen des erblichen Schwachsinn.
Zum Teil aus KOCH (1968).

1. Incontinentia pigmenti (BLOCH-SULZBERGER-Syndrom)
Fast jeder fünfte Fall weist neurologisch-psychiatrische Symptome auf (Schwachsinn, Microcephalie, spastische Lähmungen und epileptische Anfälle).
2. SJÖGREN-LARSSON-Syndrom
Ichthyosis congenita, spastische Störungen vom Typ der Littleschen Krankheit.
3. GREIG-Syndrom
Hypertelorismus, Minderwuchs, Kryptorchismus, Klino-daktylie, Klumpfußbildung.
4. CURTIUS-Syndrom (III)
Hochgradige Hypodontie, Augenstörungen (Strabismus convergens, Nystagmus, Hemeralopie), Hodenhypoplasie, Syndaktylie, Kamptodaktylie u. a.
5. MENDES DA COSTA-Syndrom
Epidermolysis bullosa dystrophica.
6. COCKAINE-Syndrom
Zergwuchs, Retinitis pigmentosa, Taubstummheit.
7. DELAY-PICHOT-Syndrom
Aniridie, kongenitaler Katarakt.
8. STARGARDT-Syndrom
Aniridie, Nystagmus, Schmelzdefekte der Zähne.
9. FANCONI-Syndrom
Konstitutionelle perniciosa-ähnliche Anämie, Pigmentanomalien, Microphthalmie, Minderwuchs u. a.
10. PARHON-BALIFF-LAVRENENCO-Syndrom
Akromikrie, adiposogenitales Syndrom, Eunuchoidismus.
11. RADNER-Syndrom
Cutis verticis gyrata, Nystagmus, Strabismus, bilateraler Katarakt.
12. Microcephalie und tapeto-retinale Degeneration
(SCHMIDT-JAEGER-NEUBAUER 1967)
13. CORNELIA DE LANGE-Syndrom (Amsterdamer Degenerationstyp)
Microcephalie, generalisierte Hypertrichose, Synophrys, Skelettanomalien u. a.

14. MECKEL-Syndrom (Dysencephalia splanchnocystica GRUBER)
Microcephalie, occipitale Encephalocoele, Gaumenspalte, polycystische Nieren, Polydaktylie.
15. RUBINSTEIN-TAYBI-Syndrom
Breite Daumen- und Großzehenendglieder, psychomotorische Retardierung, Hypertelorismus, weitere cranio-faciale Mißbildungen.

Zahlreiche strukturelle oder numerische Chromosomenaberrationen gehen ebenfalls mit einer Microcephalie einher. Diese tritt hier in Zusammenhang mit weiteren körperlichen Mißbildungen oder Dysplasien auf. Beim CRI-DU-CHAT Syndrom, der am häufigsten chromosomal bedingten Microcephalieform sind weiterhin Hypertelorismus, Micro- und Retrognathie, tiefsitzende dysplastische Ohrmuscheln sowie Microlarynx vorhanden. Im Karyogramm findet sich eine Deletion des kurzen Armes eines Chromosomen B5 (5p-). Im folgenden werden jene Chromosomenaberrationen zusammengestellt, die mit einer Microcephalie einhergehen können.

Tabelle 10: Chromosomal bedingte Microcephalien.
(Nach WISSMÜLLER, KOCH 1975)

1. Chromosomen 1-3 (Gruppe A)
1 r, 3 r, t(3;X)
2. Chromosomen 4-5 (Gruppe B)
4 p-, 4 p+, 4 r, 4 q+, 5 p-
3. Chromosomen 6-12 (Gruppe C)
6 r, 6 p-, 7 r, 8+, 8 q+, 9 p-, 9 p+, 10 p+, 10 p-,
12 q-, t(10 q-; 22 p+), t(15 p+; 9 q-)

4. Chromosomen 13 - 15 (Gruppe D)
13 +, 13 q -, 13 q +^d, 13 r, 14 q +, 14 r, 15 q -
5. Chromosomen 16 - 18 (Gruppe E)
18 +, 18 p -, 18 q -, 18 r
6. D / E - Translokationen
7. Chromosomen 19 - 20 (Gruppe F)
19 q -, 20 q -, 20 r, t (F; 13)
8. Chromosomen 21 - 22 (Gruppe G)
21 -, 21 q -, 21 r, 22 +, 22 r
9. Kopenhagen - Chromosom
10. Gonosomale Aberrationen
XO / XX, XXX, XXY, XXXY, XXXXY

3.1.5. Zwillinge

ALLAN und KALLMANN (1962) untersuchten 177 Mehrlingspaare mit mentaler Subnormalität, von denen wenigstens 1 Paarling in einer Behindertenanstalt untergebracht war, und fanden dabei 8 microcephale Zwillingspaare: Von den 3 EZ-Paaren waren 3 konkordant und 0 Paare diskordant, von den zweieiigen Zwillingspaaren (ZZ und PZ) waren 0 konkordant und 5 diskordant. Zu erwähnen bleibt, daß die Autoren die obere Grenze für die Microcephalie bei - 2,50 festgesetzt hatten.

SACHSENHAUSER (1971) stellte insgesamt 39 Zwillingspaare mit Microcephalie aus Einzelkasuistiken und Reihenuntersuchungen zusammen:

Im Einzelnen sind es 12 EZ-, 4 ZZ-, 12 PZ- und 11 UZ-Paare. Von den 39 Paaren sind 13 konkordant und 26 diskordant. Bei den 12 EZ-Paaren sind 4 konkordant und 8 diskordant, alle 4 ZZ-Paare sind diskordant. Von den 12 PZ-Paaren

sind 4 Paare konkordant und 8 diskordant, von den 11 Zwillingspaaren unbekannter Eigigkeit 5 Paare konkordant und 6 diskordant.

Als Ergebnis konnte unter anderem festgestellt werden, daß die Mehrzahl der Microcephalien als erworben anzusehen sei. Aus der Einzelanalyse konnte gezeigt werden, daß konkordantes Vorkommen nicht in jedem Fall für eine erbliche Ursache spricht, ebensowenig wie diskordante Fälle immer auf eine exogene Verursachung schließen lassen. Nur wenn sorgfältige Untersuchungen von Familien- und Schwangerschaftsanamnese die Zwillingsforschung ergänzen, ist die Zwillingsforschung hier sinnvoll und fruchtbar.

Tabelle 11: Microcephalie bei Zwillingen, Gesamtübersicht.
Aus SACHSENHAUSER (1971).

	Konkordant			Diskordant			Ges.	
	M	W	zus.	M	W	zus.		
EZ	1	3	4	5	3	8	12	
ZZ	-	-	-	3	1	4	4	
PZ			4	5	3	8	12	
UZ	3	2	5	3	2	1	6	11
Ges.			13	16	2	8	26	39

Folgende weitere Zwillingsmitteilungen von 1948 bis 1977 konnten ermittelt werden:

EZ konkordant: MUSSA, BENSO (1971)

HSIA, BRATU, HERBORDT (1971)a

HSIA, BRATU, HERBORDT (1971)b

BUCHINGER, STRÖDER (1973)

- EZ diskordant: PARKER (1964)
DUBOWITZ (1966)
CARAKUSHANSKY, BERTHIER (1976)
- ZZ diskordant: HERRMANN, OPITZ (1969)
STEVENSON, SCOTT (1976)
- PZ diskordant: MICHAUX, PERROT, JUREDIEU (1952)
TAILLEMITE, BAHEUX-MORLIER, CATHELINEAU,
ROUX (1973)
- UZ diskordant: RIEGER (1951)
PATTERSON (1958)
ODEKU (1967)
- Drill., disk.: ROOS, ROTHER, MOLINA (1957)

3.2. ZWILLINGSZUSAMMENSTELLUNG

3.2.1. Eineiige Zwillingspaare

Konkordantes Vorkommen:

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
01	BRENNER (1951)	 	(1) Microc. Porenc.,mäßg. Hydroc.int. Spast.,Idiot. Gehäuft.Erbre- chen,Pneum. + 13 Wo. (2) Microc. Idiotie,Pneum. + 4.Mo.	Starke Hyper- emesis.Stark. dysmenorrh. Beschw. Mehrmaal.Zwill. geb.i.Fam.d. Vaters	?
02	BÖÖK SCHUT REED (1953)	 	(1) Microc.vera (2) Microc.vera (1)u.(2): Nanosomie,Idio- tie,Hypofunkt. d.pyram.Syst.	Mutter: IQ 76 Apopl.Insult mit Hemiplegie (65 J.),arter. Hypertension. Vater: IQ 75 Von weit. 10 Kindern, jüngst Sohn Micr.vera 5 Kinder geist retardiert.	end.
03	MUSSA BENSO (1971)	 	(1) Microc.vera Thalass.major (2) Microc.vera Thalass.major (1)u.(2): Psychomot.Retar- dierg.,Hepato- splenomegalie, hyperton.Musk.	Mutter: klein- köpfig, ähnl. Schädelform wie Zwill. 2 weit.Knaben mit 2 u. 4 1/2 Jahr. an Thal- ass. gestorben	end. (Micr.) end. (Thal.)

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
04	HSIA BRATU HERBORDT (1971)	■ ■	(1) Microc. u. occ.Enc.cele (2) Microc. u. occ.Enc.cele (1)u.(2): MECKEL-Syndr. Microphth., LKG-Spalte, Hexadaktylie 4-Fing.furche ++ kurz n.Geb.	Mutter: Ohrde- form.re, Gaumen anomalie Vater: Berufl. Expos.m.hoch- energ.Radarwell Tante d.Mutter vät.sts.Hasen- scharte. 1.u.4.Schwang. d.Mu: Abort 5.Schwang.: männl.EZ mit konk.MECKEL-S. (Siehe Fall 05)	end. MECKEL Syndr. Aut.rec
05	HSIA BRATU HERBORDT (1971)	■ ■	(1) Microc. MECKEL-Syndr. + kurz n.Geb. Spaltg.v.Ober- lippe u.Gaumen Hyperelast. Haut, Gef.-u. Herzmißbildgn (2) Microc. u. occ.Enc.cele MECKEL-Syndr. + kurz n.Geb. zentr. LKG-Sp. Keine Bulbi oc. vorh., hyperel. Haut. (1)u.(2): lang. Y-Chrom.	Siehe Fall 04!	end. MECKEL Syndr. Aut.rec

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
06 BUCHINGER STRÖDER (1973)	■ ■	(1) Microc. (2) Microc. (1)u.(2): RUBINSTEIN- TAYBI-Syindr. Mind.wuchs, Er- nährgsschwier. psychomot.Re- tardg., Hyper- tel., spitzbog. Gaumen, Rethro- gnath., Ohrdef. Epicanth.Strab Fehlstellg.v. Daumen u.Groß- zehe, breite Endphal.v.Daum u.Großzehe, rezid.Inf.d. ober.Luftwege.	Erhebl.Nephro- pathien währ. aller Schwang. 1. Schwang.: Totgeb.i.7.Mo	end(?)

Diskordantes Vorkommen:

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
07 FANCONI ZELLWEGER (1949)	◻ ■	(1) Hydroc.int. (2) Microc. u. Hydroc.int. (1)u.(2): Zangengeb., n.Geb.Krämpfe später stat. u.geist.Retard Nyst., Opticus- atrophie	-	exog.

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
08 BRENNER (1951)	 	(1) Microc. (Atyp. Microc. vera), 4-Fing furche bds. (2) Hydroc. int. u. Porenc. 4-Fing. furche + 5 1/2 Mo	2maliger schw. end. u. Sturz (5. u. 6. Mo exog(?)) Mutter: Kurz- wellenbestrahl. d. Beckens. Vater: Klein- köpf., debil. Bruder u. Vater d. Vaters micro ceph., 2 Geschw. d. Va an Krämp- fen gest. 1 Schwester hatte hydroc. Kind; Verwandt. ehe d. Va d. Va. 1 Bruder d. Zw. Hydroc. + 15. Tg Weit. Bruder geist. retard.	
09 HINDEN (1959)	 	(1) Norm., ges. (2) Microc. Zang. geb. nach Wendg. i. Kopf- lage, n. Geb: Erbrech., Ver- weig. d. Nahrg. Idiotie, zentr. Amaurosis, Katarakt bds. Addukt. stellg. beider Daumen.	Protrah. 1. We- henstad. (74 h) Vater d. Vaters Mutter u. Bru- der d. Vaters litten an Kata- rakt. Mutter: Behand- lung weg. Thy- reotoxikose	exog.
10 BRANDON KIRMAN WILLIAMS (1959)	 	(1) Microc. Optic. atroph. Imbezillität (2) Norm., ges.	Mutter: 4. Mo: Pneumon. 6. Mo: Pyelitis Postpart. Ekla- psie (Erinner- ungslücke f. diesen Zeitr.) Zwill. anam. i. Fam. d. Mutter	exog.

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
11 BRANDON KIRMAN WILLIAMS (1959)	 	(1) Norm., ges. (2) Microc. Fiel b. Geb. auf d. Boden: Epilepsie, Idi otie, Strab., Opisthotonus	Beinödeme d. Mutter während Schwang.schaft; Überstürzter Wehenbeg. zu Hause:Geb.trauma. Schwang.I u.II: jeweils Totgeb. I:Nabelschnurstrangulat. II:Toxämie u. Aufhören der Kindsbeweg. i. letzt. 3 Mo.	exog.
12 PARKER (1964)	 	(1) Normal Diab.mell. ab 2 Jahre (2) Microc. Idiotie, Epil. Spastik d. unt. Extrem. Kein Diabetes	Sturz i. 8. Wo der Schwang. Großmutter mütterlsts. Diab. mit 80 J. Schwester d. Vaters hatte EZ. Vater: Tbc, als Zwill. 2 J., leichte Tbc d. ält. Schw. d. Zw.	exog.
13 DUBOWITZ (1966)	 	(1) Microc. u. occ. Enc. cele + 6. Mo (2) Bei Geb. ansch. normal 21 Mo: psychomot. Retardg. klein. Kopfumfang	1 Zwill. abort 1 anenc. Totgeburt	end. MECKEL-Syndr(?)
14 CARAKUSHANSKY BERTHIER (1976)	 	(1) Microc. C. de LANGE-S. Microgn. Synophrys, Hirs. Klinodakt. 4-Fing.furche (2) Norm., ges.	1 Abort der Mutter	end(?) De LANGE Syndr.

3.2.2. Zweieiige gleichgeschlechtige Zwillingspaare

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
15 KOCH (1958)	 	(1) Microc. Idiotie, Epil., Hemiparese re Mult. Abszesse + 9 J. (2) Normal + 6 J. Hirn- tumor	Vater Alkohol. exog(?) Onkel d. Vaters Suicid; Tante d. Mutter debil; Urgroßmutter mütt. sts senil. Katarakt; Großvater u. Mutter d. Zwill Sehschwäche li Mutter zusätz. Strab. diverg.	
16 KOCH (1958)	 	(1) Microc. Idiotie, Spast. Tetraplegie, zentr. Amaur.? (2) Normal	Nephropathie d. Mutter währ. Schwang. 1 jüng. Schwest mit DOWN-S. + 16 J. Lu-Tbc.	exog(?)
17 LEJEUNE LAFOURCADE GROUCHY et al. (1964)	 	(1) Normal (2) Microc. CRI-DU-CHAT S. Hypertel., Epic. Micro-u. Retro- gnath., kurzer Hals, Astigmat. bds., Strab. div. Chrom: B 5p-	Unauffällige Schwang.schaft Vater, Mutter u. Zwill. bruder norm. Karyotyp	Chrom. aberr. 5p-
18 HIJMANS SHEARIN (1965)	 	(1) Normal (2) Microc. CRI-DU-CHAT S. Idiotie, Kief.- Gaum. Spalte; Zwergwuchs, Hypertel., Epic. Strab., Skol. Chrom: B 5p- 13 J.: 97 cm 9 kg	Unauffällige Schwang.schaft	Chrom. aberr. 5p-

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
19 HERRMANN OPITZ (1969)	● ○	(1) Microc. RUBINSTEIN- TAYBI Syndr. Psychomot.Re- tardg., Krämpfe Minderwuchs, Kurzfingerigkt. breit.Daumen, Ges.mißbldgn, Dislok.u.Kon- trakt.d.Musk. Hirsutismus (2) Norm., ges	Unauffällige Schwang.schaft	end(?) RUB.- TAYBI Syndr.
20 STEVENSON SCOTT (1976)	■ □	(1) Microc. C.de LANGE-S. Microbrachy- cephalie, Hirs. Micromelie, Kryptorch., Synophrys (2) Normal, ges.	3 Mo v.Schwang. Bauch-OP, Harn- wegsinfekt währ.Schwang: Hexaminmande- late. 1 Abort	end(?) DeLANGE Syndr.

3.2.3. Pärchenzwillingspaare

Konkordantes Vorkommen:

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
21 BESWICK WARNER WARKANY (1949)	● ■	(1) Microc. (2) Microc. (1)u.(2): Schwachsinn, Epil., Taubheit, Katar., Herzfehl.	Rubella-Erkrkg.exog. d.Mutter 3. Mo Frühgeb. 7 2/3 Mo.	Rubella

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
22 v.d.BOSCH (1959)	■ ●	(1) Microc. Imbezillität (2) Microc. Imbezillität	Mutter debil, end. ihr Vatter soll schwachsinnig gewesen sein. 2 weit.microc. Kinder d.Mu. 2 Söhne d.Schw sind Idioten	

Diskordantes Vorkommen:

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
23 MICHAUX PERROT JUREDIEU (1952)	● □	(1) Microc. Toxopl.cong. neg.Ser.reakt! Hydroc., Krämp- fe m.Bew.losig keit; Parese li Bein; Strabism. Nyst., Chor.re- tinitis, cerebr. Verkalkungen. (2) Toxopl.cong. leichte Chor.- retinitis	Eklampsie d. Mutter kurz vor Entbindg. Toxopl.-Neutr. Test: pos.! Großvater vät. sts.m. 33 J. an Tbc verstor ben.	exog. Toxopl. cong.
24 KOCH (1958)	○ ■	(1) Norm., ges. (2) Microc. Idiotie, spitz- bog.Gaumen; herabgesetzt. Musk.tonus, Adduct.spasmus motor.Unruhe. + 8 J. Diphth.	Unauffällige Schwangerschaft 1 schwachsinn. Vetter d.Va microc; unter d.Geschw.d.Va 1 Totgeb., mehr. jung Verstorb. Jüng.Bruder d. Zwill.: microc. Idiot.	end.

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
25 SCHRÖDER (1964)	■ ○	(1) Microc. Idiotie, Tetra- spastik, Epil., Strab., Hydroc. int., Cisterna interventric. (2) Totgeb. +	1. Schwang.: ges. exog(?) männl. Zwill. Großvater müt. Netzhautablösg.	
26 KOCH (1968)	■ ○	(1) Microc. Imbez., Brachy- ceph., Strab., Katarakt.	-	exog(?)
27 KOCH ROTT SCHWANITZ LUDWIG (1970)	■ ○	(1) Microc. CRI-DU-CHAT S. Antimong. Lid- achsen, Hyperte lor., Epic., tiefsitz. dyspl. Ohren, 4-Fing.- furche, Micro- larynx. Chrom: B 5p- (2) Normal	Unauffällige Chrom. Schwang.schaft aberr. Geb. 52 Tage 5p- vor e.T.	
28 TAILLEMITE BAHEUX- MORLIER CATHÉLINEAU ROUX (1973)	□ ●	(1) Norm. Karyo- typ: Hypertel., Epic. tiefsitz. Ohren, 4-Fing. furche, körp. u. psych. Entwicklg. be- friedigend. (2) Microc. CRI-DU-CHAT S. Hypertel., Epic Micro-u. Retro- gnath., spitz- bog. Gaum., Ohr- mißbdgn, axial. Hypoton., peri- pher. Hypert., Microlarynx Chrom: B 5p- Ins. (4p; 13q)	Unauffällige Chrom. Schwang.schaft aberr. Eltern, Zwill.- bruder u. jüng. Bruder norm. Karyotyp.	5p-

3.2.4. Zwillingspaare unbekannter Eiigkeit

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
29 RIEGER (1951)	□ ■	(1) Toxopl.cong. Mutter: Arbeit exog. (leichte Form) auf Bauernhof Toxopl. "geist.sehr als jung.Mädch. wenig regsam", Viele Ratten. Doppeltsehen Geleg.Erkrankg (Parese d.re an "Grippe". M.rect.int.) Pos.Toxoplas- Durchfälle, minreakt.bei Toxoplasmin- Eltern d.Zwill reakt.: pos. (2) Microc. Toxopl.cong. Idiotie, Epil., Halbseiten- lähmung, norm. Augenbefund. Toxoplasmin- reakt.: (pos.)		
30 PATTERSON (1958)	◇ ■	(1) Foet.papyr. Exzess.Gew.ver- exog(?) Mazer. Frucht + mehrg.geg.Ende (2) Microc. d.Schwang: 13 kg, Ödeme. Bereits Ödeme bei vorang. Schwang., so- wie Nier.infrkt		
31 MÜNCH (1964)	■ ◇	(1) Microc. Schwang.schaft exog(?) Idiotie, Porenc.unauffällig vollst.Pupil- Bei Geb.Asphy- lenatrophie xie. + 1 3/4 J. Intoxikation Vater u. dessen (2) Totgeb. + Va. Alkohol., Stark mazer. Vater krimin.		

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
32 MÜNCH (1964)	 	(1) Microc. Idiotie, Epil. spast. Hemipar. re, Hohlklump- fuß; Fac. parese (2) Totgeb. +	-	exog(?)
33 SCHRÖDER (1964)	 	(1) Normal (2) Microc. Idiotie, angeb. Blindheit, Epi- lepsie, Strab., Spast. Tetra- parese, allg. Anämie u. Atro- phie + 2,6 J.	-	exog(?)
34 ODEKU (1967)	 	(1) Normal (2) Microc. u. Enceph. cele	(Aus einer Statistik)	?
35 KOCH (1968)	 	(1) Microc. Morbus Little Hydroc. int., ereth. Idiotie spast. Parese d. unt. Extrem. + 11. Mo an Krämpfen u. Kreisl. stillst. (2) Totgeb. +	Sturz d. Mutter exog. i. 5./6. Mo. In dieser Zeit soll e. Foet abgestoßen sein. 1. Schwang.: Zwill. früh tot- geburt	

3.2.5. Drillingspaare

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
36	ROOS ROTHER MOLINA (1957)	☐ ☒ ☐	(1) Normal Ohrdeform.u. fehlender äuß. Gehörgang re. Blutgr. A Rh (2) Microc.u. Scaphocephalie + wen. Wo n. Entlassung (5. Wo) an Pneum. Blutgr. 0 (3) Foet.compr. + , Blutgr. 0 Plac:dichor., triamniot. (2)u.(3)wahrsch. eineiiig.	Mäßige Knöchel ödeme,erhebl. Hochdruck, leichte Anämie Mutter hatte ber. 2 Aborte i.1.Trimenon.	?

3.3. ABBILDUNGEN



Abb. 9: Diskordante Microcephalie bei männlichen EZ im Alter von 12 Monaten. Microcephaler Zwilling links. (PARKER 1964)



Abb. 10: Gleiches Zwillingsspaar wie in Abb. 9 im Alter von 19 Jahren. Microcephaler Zwilling links. (PARKER 1964)

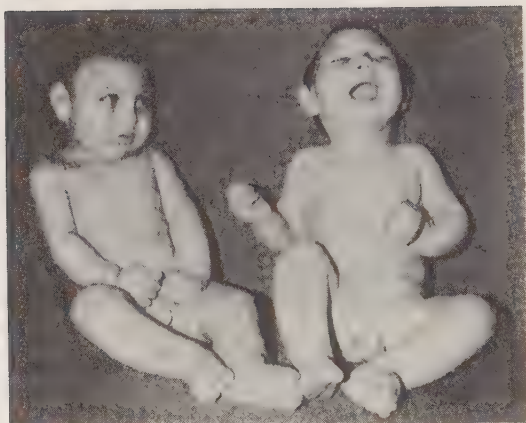


Abb. 11: Konkordante Microcephalie und konkordante Thalas-
saemia major bei männlichen EZ.
(MUSSA, BENSO 1968)



Abb. 12: Diskordante Microcephalie bei männlichen EZ.
Links microcephaler Zwilling.
(BRANDON, KIRMAN, WILLIAMS 1959)



Abb. 13: Diskordante Microcephalie bei weiblichen EZ.
Links microcephaler Zwilling.
(BRANDON, KIRMAN, WILLIAMS 1959)



Abb. 14: Diskordante Microcephalie (CRI DU CHAT-Syndrom)
bei PZ: Links gesunde Zwillingschwester, rechts
Proband mit CRI DU CHAT-Syndrom.
(KOCH, ROTT, SCHWANITZ, LUDWIG 1970)

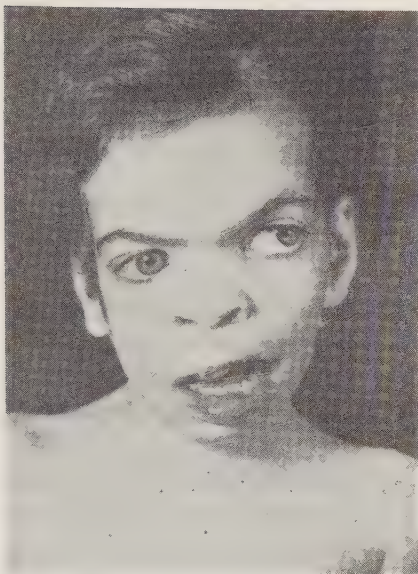


Abb. 15:

13jährige Probandin mit
CRI DU CHAT-Syndrom. Zwei-
eiige Zwillingschwester
normal.
(HIJMANS, SHEARIN 1965)



Abb. 16:

Karyotyp bei CRI DU CHAT-
Syndrom: B 5p-
(HIJMANS, SHEARIN 1965)

3.4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.4.1. Material

Es wurden 35 Zwillingspaare und 1 Drillingspaar zusammengetragen. Die Zwillingspaare gliedern sich im Einzelnen auf wie folgt:

Von den 14 eineiigen Zwillingspaaren sind 6 Paare konkordant und 8 diskordant. Sämtliche 6 gleichgeschlechtliche zweieiige Zwillingspaare und 7 Paare unbekannter Eigigkeit (UZ) sind diskordant. Bei den 8 Pärchenzwillingspaaren sind 2 konkordant und 6 diskordant.

Das Geschlechtsverhältnis der microcephalen Merkmalsträger beträgt 16 F : 26 M (1 Merkmalsträger ist unbekannten Geschlechts), bei Miteinbeziehung des diskordanten Drillingspaares 16 F : 27 M.

Tabelle 12: Genaue Aufgliederung der Zwillingspaare.

	Konkordant			Diskordant			Ges.
	M	W	zus.	M	W	zus.	
EZ	4	2	6	4	4	8	14
ZZ	-	-	-	4	2	6	6
PZ			2	4	2	6	8
UZ	-	-	-	4	1	2	7
Ges.			8	16	1	10	27

Zusammenfassung:

Es überwiegen insgesamt die diskordanten Fälle (8 konk.: 27 disk.), bei den EZ-Paaren ist das Konkordanz : Diskordanz - Verhältnis mit 6 : 8 bemerkenswert hoch. In unserem

Kollektiv überwiegen die männlichen Merkmalsträger. Dieser Befund läßt sich jedoch nicht verallgemeinern: In einer großangelegten populationsgenetisch-demographischen Untersuchung von KOCH (1968) ergab sich ein Verhältnis von 172 F : 147 M.

3.4.2. Klinische Symptomatik der Merkmalsträger

Von den 44 microcephalen Probanden (Drillingsfall mit einbezogen) verstarben 10 innerhalb des ersten Lebensjahres, weitere 4 innerhalb der ersten 10 Jahre; 30 Merkmalsträger lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung, bzw. es wurden keine Angaben darüber gemacht.

An weiteren Schädelmißbildungen fanden sich Hydrocephalie (1),(7),(23); Porencephalie (1),(31); Scaphocephalie (36) und Encephalocoele (4),(4),(5),(13),(34), wobei in Fall (4) und (5) jeweils konkordantes MECKEL-Syndrom vorlag: Microcephalie, occipitale Encephalocoele, Cysten, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte.

14 Probanden wiesen weitere craniofaciale Mißbildungen auf, 18 zeigten eine Augenbeteiligung in Form von Hirnnervenschädigung, Mißbildungen oder anderer krankhafter Veränderungen. 8 Merkmalsträger hatten Finger- bzw. Zehenmißbildungen, 3 Herz- und Gefäßmißbildungen und 5 Probanden wiesen eine Vierfingerfurche auf. Weitere Auffälligkeiten waren in 6 Fällen Zwerg- oder Minderwuchs, in 3 Fällen Hirsutismus, in je 2 Fällen Hepatosplenomegalie und Taubheit und je einmal Skoliose, Klumpfuß und Kryptorchismus.

Mit der Microcephalie gingen in wenigstens 30 Fällen schwere psychomotorische Retardierung, meist Imbezillität oder Idiotie einher. Bei je 13 Merkmalsträgern waren epileptische Anfälle oder spastische Lähmungen, in 3 Fällen

andere Paresen nachzuweisen.

Zusammenfassung:

Bei den microcephalen Merkmalsträgern finden sich neben zahlreichen multiplen weiteren Mißbildungen vor allen schwere psychomotorische Retardierung, spastische Lähmungen und Epilepsie. Die Vielfalt der Mißbildungen und klinischen Symptomatik ergibt sich aus einer Vielzahl von Microcephalieformen und Ätiologien.

3.4.3. Klinische Symptomatik der nicht microcephalen Partner

Von den 29 nicht microcephalen diskordanten Zwillings-, bzw. Drillingspartnern kamen 6 als Totgeburten auf die Welt, 2 verstarben früh und 21 lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung, bzw. es werden keine Aussagen gemacht. 14 Kinder dürfen als normal und gesund angesehen werden.

An Schädelmißbildungen fanden sich Hydrocephalie (7),(8) und Porencephalie (8). Weitere Mißbildungen waren cranio-faciale Mißbildungen (28), Ohrdeformitäten (36), Vierfingerfurche (8),(28), sowie in den Fällen (23) und (29) Augenbeteiligung, wobei in beiden Fällen eine Toxoplasmose vorlag.

In Fall (13) schien der nicht microcephale Partner bei der Geburt normal, mit 21 Monaten zeigten sich jedoch psychomotorische Retardierung sowie ein kleiner Kopfumfang. Bei (12) wurde bei dem diskordanten Partner ab zwei Jahre ein Diabetes mellitus diagnostiziert, in Fall (15) verstarb das nicht microcephale Kind mit 6 Jahren an einem Hirntumor.

Zusammenfassung:

Etwa die Hälfte der diskordanten Mehrlingspartner in unserem Kollektiv kann als gesund angesehen werden, die andere

Hälfte weist zum Teil schwere Mißbildungen auf, ein beachtlicher Anteil kommt als Totgeburt auf die Welt.

3.4.4. Eiigkeit

Es wurden gleich viele eineiige und zweieiige microcephale Zwillingspaare mitgeteilt. Eine Diskussion der Eihautverhältnisse ist aufgrund der fehlenden Daten hier leider nicht möglich.

3.4.5. Schwangerschaftsverlauf

Aufgeführt werden hier alle während der Schwangerschaft aufgetretenen Ereignisse oder Zustände, die eine Schädigung des Embryos oder des Foeten herbeiführen können.

a) Mechanische Beeinträchtigung:

Zweimaliger schwerer Sturz im 5. und 6. Schwangerschaftsmonat, danach jedoch keine weiteren Beschwerden (8);
Sturz der Mutter in der 8. Schwangerschaftswoche (12);
Sturz der Mutter im 5./6. Monat, danach "Absterben des Foeten".

b) Entzündung oder Infektion:

Pneumonie im 4. Monat, Pyelitis im 6. Monat (10);
Röteln-Erkrankung im 3. Monat (21); Toxoplasmose mit Eklampsie kurz vor der Entbindung (23) und Toxoplasmose mit subklinischem Verlauf (29).

c) Nierenerkrankungen:

Nephropathie während der Schwangerschaft (6),(16); Pyelitis im 6. Monat (10); Harnwegsinfekt im 3. Monat (20) und Zustand nach Niereninfarkt während einer vorausgegangenen Schwangerschaft (30).

d) Gestosen:

Starke Hyperemesis (1); Beinödeme (11); Eklampsie kurz vor der Entbindung (23); Exzessive Gewichtsvermehrung und Ödeme (27); Knöchelödeme, erhöhter Blutdruck und leichte Anämie (35).

e) Geburtskomplikationen:

Zangengeburt nach Geburtskrämpfen (7); Zangengeburt infolge Wehenschwäche (9); postpartale Eklampsie mit Erinnerungslücke der Mutter (10); überstürzter Weheneintritt mit Geburtstrauma (11); Asphyxie bei der Geburt (31) und Eklampsie kurz vor der Geburt (23).

Zusammenfassung:

Zahlreiche exogene Noxen, die auf die Schwangerschaft einwirken können, sind in der Lage, den Foeten in seiner Entwicklung und Gesundheit zu schädigen. Unter den Infektionen kommen vor allem Rubella und Toxoplasmose in Betracht. Weiterhin können Hypoxie des Foeten infolge von mechanischer Beeinträchtigung, eklamptischen Zuständen und Geburtskomplikationen zu einer Microcephalie führen.

3.4.6. Familienanamnese

Untersucht wurden die Familienanamnesen von 35 Familien, wobei 2 Zwillingspaare dieselben Eltern hatten, und wobei die Drillingsmitteilung ebenfalls mit in die Betrachtung einbezogen wurde.

Von den 35 Familien wiesen 6 weitere Merkmalsträger oder andere Mißbildungen auf:

"Microcephalia vera" eines weiteren Sohnes, geistige Retardierung von 5 Kindern (2); weiteres männliches Zwillingespaar mit konkordantem MECKEL-Syndrom (4); hydrocephaler Bruder der Zwillinge, geistige Retardierung eines weiteren

Bruders (8); jüngere Schwester der Zwillinge hatte DOWN-Syndrom und verstarb mit 16 Jahren (16); weitere 2 microcephale Geschwister der Zwillinge (22); jüngerer Bruder der Zwillinge microcephaler Idiot (24).

In 8 Fällen waren Aborte und Totgeburten zu verzeichnen, in einem weiteren Fall (3) verstarben 2 Knaben an Thalassämie.

Heterozygotie der Eltern muß in 5 Fällen registriert werden: Vater und Mutter weisen einen IQ von 75 bzw. 76 auf (2); die Mutter ist kleinköpfig und zeigt die gleiche Schädelform wie die Zwillinge (3); Ohrdeformitäten und Gaumenanomalien der Mutter (4); Kleinköpfigkeit des Vaters (8); Debilität der Mutter, Vater soll schwachsinnig gewesen sein (22).

An weiteren Auffälligkeiten innerhalb der Familie sind bekannt: "Starke dysmenorrhöische Beschwerden" der Mutter (1); berufliche Exposition des Vaters mit hochenergetischen Radarwellen (4); Mutter in Behandlung wegen Thyreotoxikose (9); "Tuberkulose des Vaters", als Zwillinge 2 Jahre alt waren, leichte Tbc der Schwester der Zwillinge (12); Vater Alkoholiker, Mutter Sehschwäche und Strabismus divergens (15); jüngere Schwester mit DOWN-Syndrom verstarb mit 16 Jahren an Lungentuberkulose (16); Vater Alkoholiker und kriminell (31).

Innerhalb der weiteren Verwandtschaft konnten folgende Auffälligkeiten festgestellt werden:

Tante der Mutter väterlicherseits hatte Hasenscharte (4); Bruder des Vaters microcephal, 2 Geschwister des Vaters an Krämpfen verstorben, eine Schwester hatte hydrocephales Kind (8); Vater des Vaters, Mutter und Bruder des Vaters hatten Katarakt (9); Onkel des Vaters beging Suicid, Tante der Mutter debil, Großvater der Zwillinge wies Sehschwäche auf (15); 2 Söhne der Schwester der Mutter sind Idioten (22);

ein Vetter des Vaters ist microcephal und schwachsinnig, unter den Geschwistern des Vaters eine Totgeburt, mehrere jung Verstorbene (24); Großvater mütterlicherseits litt an Netzhautablösung (25); Vater des Vaters Alkoholiker (31).

Eine Zwillingsanamnese in der Familie des Vaters oder der Mutter konnte in 6 Fällen nachgewiesen werden. Eine Verwandtenehe lag in Fall (8) vor, wo der Vater des Vaters eine Verwandte geheiratet hatte.

Zusammenfassung:

Es lassen sich in den Familien der untersuchten Zwillinge, bzw. Drillinge viele Hinweise für eine erbliche Belastung auffinden, wobei vor allem weitere microcephale Merkmalsträger in der Familie, sowie Heterozygotie der Eltern in Form von Kleinköpfigkeit und leichtem Schwachsinn zu nennen sind.

3.4.7. Mütterliches Geburtsalter

Das durchschnittliche Alter der Mutter bei der Geburt der microcephalen Zwillinge bzw. Drillinge lag bei 27,20 Jahren, wobei 20 Werte zur Verfügung standen.

3.4.8. Geburtsgewicht

Von den insgesamt 43 microcephalen Merkmalsträgern waren 27 Geburtsgewichte angegeben, während von den 27 diskordanten Mehrlingspartnern 15 Werte zur Verfügung standen.

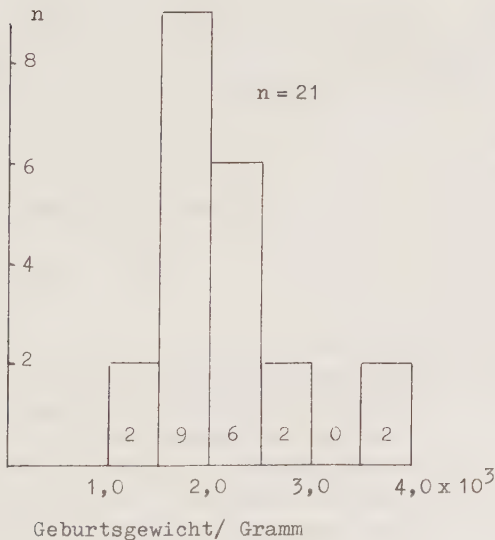
Das Geburtsgewicht der microcephalen Kinder liegt im Durchschnitt bei 2 115,10 Gramm, wobei von den konkordanten Zwillingsfällen jeweils nur das arithmetische Mittel der Geburtsgewichte als 1 Wert gezählt wurde. Der errech-

nete Wert setzt sich so aus 21 Einzelwerten zusammen. Das Durchschnittsgewicht der nicht microcephalen Partner bei der Geburt liegt bei 2 536,38 Gramm (13 Einzelwerte). Es wurden hier jedoch nur jene Geburtsgewichte von nicht microcephalen Zwillings-bzw. Drillingspartnern berücksichtigt, bei deren microcephalen Partnern ebenfalls das Geburtsgewicht angegeben war.

Zusammenfassung:

Das durchschnittliche Geburtsgewicht liegt bei der Microcephalie wesentlich höher als bei der Anencephalie, aber etwas niedriger als bei der Hydrocephalie.

Diagramm 3: Anzahl der microcephalen Merkmalsträger in Abhängigkeit ihres Geburtsgewichts.



3.4.9. Ursachen der Microcephalie

Endogene Fälle

a) Erbliche Microcephalie:

In 5 Fällen darf aufgrund der familiären Befunde eine "Microcephalia vera" angenommen werden:

Heterozygote Eltern, weiterer microcephaler Bruder der Zwillinge, 5 weitere geistig retardierte Kinder (2); Heterozygotie der Mutter (3); Heterozygotie des Vaters, Microcephalie bei Bruder und Vater des Vaters (8); Heterozygotie der Mutter, 2 weitere microcephale Kinder (22); Microcephalie in Verwandtschaft, microcephaler Bruder der Zwillinge (24).

b) MECKEL-Syndrom (Dysencephalia splanchnocystica GRUBER):

Jeweils konkordantes MECKEL-Syndrom liegt in den Fällen (4) und (5) vor, wobei beide Zwillingspaare dieselben Eltern haben. Von der Mutter sind Ohrdeformitäten, von der Tante der Mutter väterlicherseits eine Hasenscharte bekannt. Bei den Fällen (13) und (34) handelt es sich möglicherweise auch um ein MECKEL-Syndrom.

c) RUBINSTEIN-TAYBI-Syndrom:

Dieses Syndrom liegt in den Fällen (6) und (19) vor, aus Familienanamnese und Schwangerschaftsanamnese sind nur bei (6) erhebliche Nephropathien während der Schwangerschaft und eine Totgeburt bei der ersten Schwangerschaft bekannt.

d) CORNELIA DE LANGE-Syndrom:

Jeweils diskordantes CORNELIA DE LANGE-Syndrom wurde in den Fällen (14) und (20) beobachtet. In beiden Fällen ging der betreffenden Zwillingssgeburt ein Abort voraus, beide Male war der diskordante Zwilling gesund und normal. Von (20) ist bekannt, daß sich die Mutter 3 Monate vor der Zwillingsschwangerschaft einer Bauchoperation

unterziehen mußte (Ureterstenose) und 5 Monate danach an einem Harnwegsinfekt litt.

e) CRI DU CHAT-Syndrom (5 p - Syndrom):

Dieses Syndrom liegt bei (17), (18), (27) und (28) vor. In allen Fällen findet sich eine Deletion der kurzen Arme von Chromosom B 5. Die Fälle gleichen sich weiterhin in der Unauffälligkeit von Familien- und Schwangerschaftsanamnese sowie im diskordanten Auftreten des Syndroms: Nur in Fall (28) ist eine leichte Beteiligung beim diskordanten Partner mit Hypertelorismus, Epicanthus, tief sitzenden Ohren und Vierfingerfurche bei normaler psychomotorischer Entwicklung und normalem Karyotyp zu verzeichnen.

f) Als wahrscheinlich endogen bedingt kann (36) gelten, wo die Mutter bereits zwei Aborte im ersten Trimenon hatte.

Zusammenfassung:

Erbliche Formen der Microcephalie unseres Kollektivs sind die "Microcephalia vera", beim MECKEL-Syndrom, RUBINSTEIN-TAYBI-Syndrom, CORNELIA DE LANGE-Syndrom und auch beim chromosomal bedingten CRI DU CHAT-Syndrom ist die Microcephalie nur ein Symptom eines umfassenderen Mißbildungskomplexes. Fall (24) ist trotz Diskordanz eindeutig als erblich bedingt anzusehen.

Exogene Fälle

Als sicher exogen bedingt sind jene Fälle anzusehen, bei denen eine exogene Noxeneinwirkung während der Schwangerschaft, oder auch nachher bekannt ist, und außerdem Hinweise auf eine erbliche Ursache fehlen.

a) Geburtstrauma:

In den Fällen (7) und (9) erfolgte jeweils eine Zangen- geburt, bei (7) traten nach der Geburt Krämpfe auf.

Bei (11) fiel ein Zwilling nach überstürztem Weheneintritt während der häuslichen Entbindung auf den Fußboden.

b) Mechanische Beeinträchtigung während der Schwangerschaft: Zweimaliger schwerer Sturz der Mutter im 5. und 6. Monat (8); Sturz in der 8. Woche (12), und im 5./6. Monat (35). Bei Fall (8) scheint die Microcephalie jedoch erblich bedingt zu sein, während "der Sturz der Mutter zur Hydrocephalie und Porencephalie bei Zwilling (2) geführt haben könnte".

c) Entzündungen und Infektionen:

Hier müssen die Pneumonie und Pyelitis (10), Rubella-Erkrankung (21) und die Toxoplasmose (23), (29) der Mütter während der Schwangerschaft als ursächliches Agens der Microcephalie angeschuldigt werden.

d) Als "wahrscheinlich exogen bedingt" müssen folgende Fälle angesehen werden:

Starke Hyperemesis der Mutter während der Schwangerschaft (1); Vater Alkoholiker, Mutter Strabismus divergens (15); Nephropathie während der Schwangerschaft (16); exzessive Gewichtsvermehrung gegen Ende der Schwangerschaft, Ödeme, vorangegangener Niereninfarkt (30); bei Geburt Asphyxie der Mutter, Vater Alkoholiker (31).

Als "wahrscheinlich exogen bedingt" können weiterhin die Fälle (25), (26), (32) und (33) gelten.

Zusammenfassung:

Zu den wichtigsten exogenen Ursachen, die zu einer Microcephalie führen können, gehören jene Noxen, die schon bei der Betrachtung des Schwangerschaftsverlaufes aufgezählt worden sind: Hypoxie des Foeten infolge mechanischer Beeinträchtigung während der Schwangerschaft oder Geburt, aber auch Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft, so vor allem Rubella und Toxoplasmose.

Fall (1) und vor allem Fall (21) zeigen, daß auch exogene Noxen bei beiden Zwillingspartnern eine Microcephalie verursachen können, so daß aus einem konkordantem Vorkommen von Microcephalie nur dann auf eine endogene Ursache geschlossen werden kann, wenn alle möglichen exogenen Ursachen ausgeschlossen sind.

4. HYDROCEPHALIE

4.1. EINLEITUNG

4.1.1. Definition

"Unter Hydrocephalie versteht man eine partielle oder allgemeine Erweiterung der liquorführenden Räume im Schädel" (MATTHES 1969). Geht man aus von der Pathogenese des Hydrocephalus, so kann man einen passiven Hydrocephalus (H. ex vacuo) von einem aktiven Hydrocephalus (Druckhydrocephalus) unterscheiden.

Der Hydrocephalus ex vacuo entsteht sekundär infolge Dysplasie oder Atrophie von Hirnsubstanz, die zu einer Erweiterung der Hirnventrikel oder der cerebralen Subarachnoidalräume führen. Der Liquordruck ist dabei nicht erhöht. Beim aktiven Hydrocephalus kommt es infolge mangelnder Resorption (H. obstructivus, aresorptivus, bzw. male resorptivus) oder übermäßiger Sekretion des Liquor cerebrospinalis (H. hypersecretorius) zu einem erhöhten Liquordruck.

Eine weitere Einteilung des Hydrocephalus geht aus vom pathologisch-anatomischen Bild. Je nachdem, ob allein die Hirnventrikel, der Subarachnoidalraum oder beide Liquorräume erweitert sind, spricht man vom Hydrocephalus internus, externus, bzw. communicans. Von der früher gebräuchlichen chronologischen Einteilung in Hydrocephalus congenitus und Hydrocephalus acquisitus wird immer mehr abgegangen, da sie keinerlei Hinweise über pathologisch-anatomische oder pathogenetische Verhältnisse gibt.

4.1.2. Liquordynamik

Die genaue Kenntnis der Liquordynamik ist unabdingbare Voraussetzung für das pathogenetische Verständnis des Hydrocephalus. Der Begriff der Liquordynamik umfaßt dabei Liquorproduktion, Liquorströmung und Liquorresorption. An jedem dieser drei Abschnitte kann ein pathologischer Prozess zu einer Liquorstauung und damit zu einem aktiven Hydrocephalus führen. Auf den passiven Hydrocephalus, der eine weit geringere Rolle spielt, wird bei der Besprechung der Pathogenese noch eingegangen.

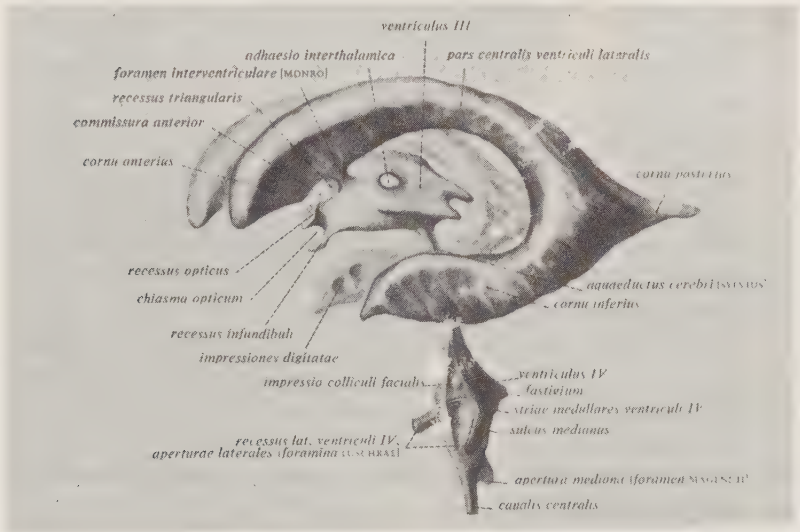


Abb. 17: Ventrikelsystem beim Erwachsenen (Ausgußpräparat).
(SOBOTTA, BECHER 1973)

Der Liquor cerebrospinalis wird vor allem von den Plexus chorioidei in den beiden Seitenventrikeln gebildet und dort sezerniert. Als täglich unter physiologischen Verhältnissen gebildete Liquormenge wird von MATTHES (1969) 200 bis 500 ml angegeben.

Die weiteren Stationen bei der Liquorbewegung sind: Foramina MONROI - 3. Ventrikel - Aquaeductus SYLVII - 4. Ventrikel. Vom 4. Ventrikel führt ein Weg über die Foramina LUSCHKA in die basalen Cisternen und von hier aus in die Subarachnoidalräume über beiden Hemisphären, während eine andere Möglichkeit über das Foramen MAGENDIE und Cisterna magna entweder in die basalen Cisternen und wiederum in die Subarachnoidalräume über den Hemisphären oder aber in die spinalen Subarachnoidalräume führt. Der größte Teil der Resorption erfolgt in den Subarachnoidalzotten und besonders durch die PACCHIONischen Granulationen.

Aus dem oben Gesagten läßt sich schon ersehen, daß eine Beeinträchtigung der Liquorbewegung mit einer resultierenden Druckerhöhung am leichtesten an den physiologischen Engen des Liquorraumes, den Foramina MONROI, LUSCHKA und MAGENDIE, vor allem aber am etwa 2 Zentimeter langen Aquaeductus SYLVII eintreten kann.

4.1.3. Klinisches Bild

Das klinische Bild des aktiven Hydrocephalus ist abhängig vom Manifestationsalter, von seiner Progredienz und von der Grundkrankheit.

Die hydrocephale Drucksymptomatik führt im Säuglingsalter infolge der noch nicht erfolgten Verknöcherung der Nähte zu einem abnormen Wachstum des Hirnschädels gegenüber dem Gesichtsschädel. Die Haut über dem Schädel ist gespannt,

der Haarwuchs nur spärlich. Mit zunehmender Progredienz nimmt der Kopf insgesamt eine Birnenform an, die Bulbi werden nach außen und unten gedrängt (Sonnenuntergangs-Phänomen), die Schädelknochen können pergamentartig dünn werden. Die Fontanellen sind abnorm groß und vorgewölbt, die Schädelnähte stark erweitert. Mit der Ausbildung und dem Fortschreiten des Hydrocephalus geht meist eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung einher, es können sich Tremor, Unruhe, Opisthotonus, manchmal auch epileptische Anfallserscheinungen entwickeln.

Bei älteren Kindern, bei denen die Schädelnähte schon teilweise oder ganz verknöchert sind, kann es zur Sprengung der Schädelnähte kommen, was bei der Perkussion ein charakteristisches "Schädelschmettern" verursacht. Krisenhafte Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und Stauungspapille können mit dem Hydrocephalus einhergehen (MATTHES 1969). An neurologischen Störungen sind Gesichtsfeldeinschränkungen, Kleinhirnsymptome und pathologische Reflexsteigerungen beobachtet worden; Störungen von Hypothalamus und Hypophyse mit entsprechenden Erscheinungen wie Nanismus, Polydipsie, Polyurie, Pubertas praecox und Hypogenitalismus wurden beschrieben. Die Erfassung der psychischen Veränderungen ist hier besonders schwierig und von der Grundkrankheit abhängig. So wurde bei hydrocephalen Kindern "Idiotie bis überdurchschnittliche Intelligenz" (KEHRER 1955) gefunden. Meist beschränken sich die psychischen Störungen auf einzelne Fähigkeiten und Verhaltensweisen, wie etwa beeinträchtigtes Lernvermögen, logisches Denken usw.

"Der aktive Hydrocephalus kann in jedem Stadium seines Verlaufes spontan zum Stillstand kommen": Nach MATTHES (1969) weisen 50 Prozent der befallenen Kinder einen Spontanstillstand des Hydrocephalus auf. In ausgeprägten Fällen kann ein hydrocephales Kind schon in utero absterben.

LARSON und BANNER (1966) berichten, daß von 62 Neugeborenen mit der Diagnose Hydrocephalus 27 als Totgeburt auf die Welt gekommen sind, von den 35 Lebendgeborenen starben 15 in der neonatalen Periode.

Erfolgt keine operative Intervention, kann der hydrocephale Schädel gigantische Ausmaße annehmen. Es wurden Spontanrupturen der Ventrikel oder sogar der Schädelkapsel beschrieben. Die häufigste Todesursache bei progredientem Hydrocephalus stellt die medulläre Insuffizienz, sowie Infektionen von seiten zusätzlich bestehender Myelocoele oder dekubitaler Phlegmonen dar.



Abb. 18: Charakteristisches "Sonnenuntergangs-Phänomen" beim aktiven Hydrocephalus. Aus WARKANY 1971.

4.1.4. Pathogenese und Ätiologie

Pathogenese und Ätiologie des Hydrocephalus sind fast unüberschaubar vielfältig, er ist dabei bis auf eine erbliche Form immer als Symptom, nicht als eigenständige Krankheit anzusehen. Ausgelöst kann der Hydrocephalus werden durch mechanische Liquorverlegung, Entzündungen, Tumoren, Traumen, Mißbildungen, Systemerkrankungen und vieles mehr; eine Zusammenstellung der wichtigsten Ursachen ist deshalb immer unvollständig und lückenhaft.

Dem aktiven Hydrocephalus liegt stets ein Mißverhältnis von Liquorproduktion und Liquorresorption zugrunde, in den meisten Fällen kann dafür eine Obstruktion (Okklusion) des Liquorstroms verantwortlichgemacht werden. Ein Verschluß eines Foramen MONROI führt zur ipsilateralen Erweiterung eines Seitenventrikels. Als Ursache hierfür kommen nach MATTHES (1969) Kraniopharyngeome oder Kolloidcysten des 3. Ventrikels, aber auch Tumoren der gegenüberliegenden Seite in Frage, wenn sie über eine Massenverschiebung ein Foramen MONROI einengen.

Eine Okklusion des Aquaeductus SYLVII gehört zu den häufigsten Ursachen des Hydrocephalus. BICKERS und ADAMS (1949) und EDWARDS (1961) gelang durch eine umfangreiche Sippenuntersuchung der Nachweis, daß eine Form dieses Hydrocephalus einem geschlechtsgebundenen rezessiven Erbgang folgt: Bei EDWARDS (1961) fanden sich in drei Generationen nur männliche Merkmalsträger, welche das betreffende Gen von ihren phänotypisch unauffälligen Müttern geerbt hatten. Von insgesamt 21 Knaben waren 15 hydrocephal (Siehe Stammbaum).

Andere Formen der Obstruktion des Aquaeducts können auf angeborene Aneurysmen oder Angiome zurückgehen. Aseptische oder infektiöse Entzündungen führen oft zur sogenannten

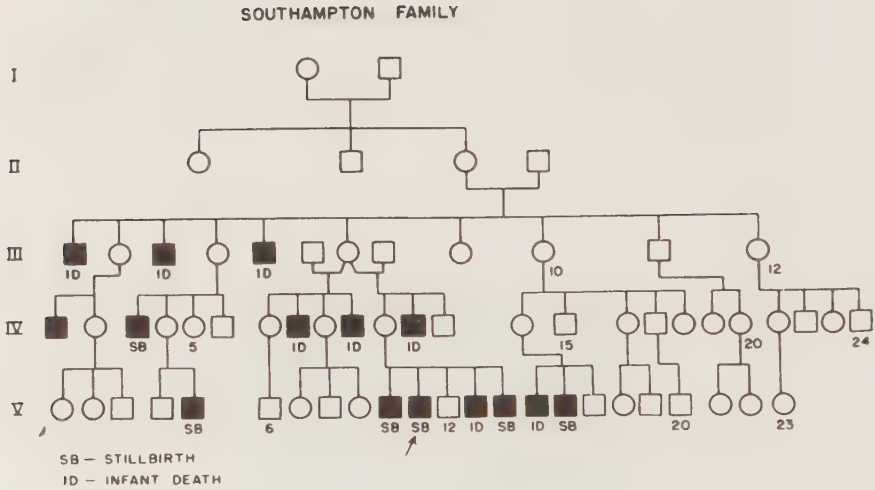


Abb. 19: Erblicher Hydrocephalus (geschlechtsgebundener, rezessiver Erbgang) infolge primärer Aquaeduct-Stenose. (EDWARDS, NORMAN, ROBERTS 1961)

Aquaeductgliose. Stenosen des Aquaeducts können weiterhin durch die Toxoplasmose, seltener durch die Lues verursacht werden. Aseptische Entzündungen sind hier meist Folge cerebraler Geburtstraumen mit Blutungen in die Ventrikel. Tumoren wie Astrocytome, Spongioblastome und Ependymome können ebenfalls zu einer Einengung des Aquaeductus SYLVII führen (KEHRER 1955).

Bei der Okklusion des 4. Ventrikels kommen als häufigste Mißbildungen der angeborene Verschuß des Foramen MAGENDIE und der Foramina LUSCHKAE (DANDY-WALKER Syndrom) sowie die ARNOLD-CHIARISCHE Fehlbildung in Betracht (MATTHES 1969). Bei letzterem Syndrom sind Medulla oblongata sowie Teile des Kleinhirns im Spinalkanal und im Foramen occipitale magnum eingeklemmt. Als Folge tritt ein Hydrocephalus internus occlusus auf, häufig ist die Mißbildung mit weiteren dysraphischen Fehlbildungen kombiniert.

Im Kindesalter kommen für eine Passagehemmung des Liquors im Bereich des 4. Ventrikels vor allem noch Medulloblastome und Astrocytome sowie weitere Tumoren des Kleinhirns in Betracht (KEHRER 1955). Behinderungen des Liquorflusses im Bereich der Subarachnoidalräume sind sehr oft Folge von abgeheilten Meningitiden und Encephalitiden, wobei es zu Verklebungen und Fibrosierungen oder zur Verödung der liquoraufsaugenden Bezirke kommen kann (H. male resorptivus). Weitere mögliche Ursachen stellen Mißbildungen des Schädels wie Achondroplasie, Platybasie sowie Osteogenesis imperfecta dar (KEHRER 1955).

Dysraphische Störungen des Zentralnervensystems sind oft mit einem Hydrocephalus vergesellschaftet. Verantwortlich werden hierfür Stenosen des Aquaeducts sowie die ARNOLD-CHIARISCHE Mißbildung gemacht. So wurden in diesem Zusammenhang Syringomyelie, Fehlen des Septum pellucidum und Balkenmangel in Verbindung mit Hydrocephalie beschrieben.

"Von 62 hydrocephalen Kindern wiesen 23 Spina bifida, 10 Klumpfüße, 3 Balkenmangel, 2 Gaumenspalten und 3 Kinder die ARNOLD-CHIARIsche Mißbildung auf" (LARSON, BANNER 1966).

Eine sehr seltene Form stellt der Hydrocephalus hypersecretorius dar. Er tritt auf bei Papillomen oder Cysten der Plexus chorioidei, diskutiert werden auch entzündliche Prozesse wie eine Chorioiditis im Zusammenhang mit tuberkulösen oder unspezifischen Meningitiden. Ungeklärt ist, ob ein Mangel oder eine Überdosierung von Vitamin A auch beim Menschen zum Hydrocephalus hypersecretorius führt.

Der Hydrocephalus ex vacuo ist stets die Folge einer Hypoplasie oder Atrophie der Hirnsubstanz. Er ist stets kompensiert, das heißt der Liquordruck ist normal. Der Hydrocephalus ex vacuo ist meist das Ergebnis langdauernder, chronischer Systemerkrankungen, oder Erkrankungen des Gehirns und spielt deshalb im Säuglings- oder Kindesalter keine Rolle. Als Ursachen sind die Atherosklerose, multiple Sklerose, Epilepsien, Morbus ALZHEIMER sowie die senile Demenz bekannt. Toxische Agentien wie Kohlenmonoxid, Alkohol sowie Encephalitiden können ebenfalls über eine Hirnatrophie zu einem Hydrocephalus ex vacuo führen. Der Hydrocephalus externus ist dabei immer ein Hydrocephalus ex vacuo, das Umgekehrte trifft jedoch nicht zu.

4.1.5. Häufigkeit

Die Häufigkeit der Hydrocephalie liegt wie bei der Anencephalie bei ungefähr 1 : 1000 Geburten. Vergleiche von epidemiologischen Studien sind deshalb schwierig, weil manche Autoren die mit Spina bifida kombinierte Form der Hydrocephalie mitzählen, andere nicht.

Tabelle 13: Häufigkeit der Hydrocephalie unter Klinikgeburten.

Autor/Ort/Zeitraum	Zahl d. Geb.	Hydrocephalie absolute Zahl	%o
MacMAHON, PUGH, INGALLS (53) Rhode Island 1936-52	168 654	152	0,90 x
EDWARDS (1958) Schottland 1939-56	-	-	1,41
TÜNTE (1965) Reg.bez. Münster 1950-56	271 821	552	2,03 1,20 x
LARSON, BANNER (1966)	36 000	62	1,7

Zeichenerklärung: x bezieht sich auf isolierte Hydrocephalie

Das Geschlechtsverhältnis zeigt bei der Hydrocephalie eher den entgegengesetzten Trend als bei der Anencephalie: MacMAHON, PUGH, INGALLS (1953) erhielten ein Verhältnis von 68 F : 83 M, wobei die Fälle von kombinierter Hydrocephalie und Spina bifida nicht mit einbezogen wurden. LARSON und BANNER (1966) zählten von ungefähr 36 000 Lebendgeburten 31 hydrocephale Jungen und 31 hydrocephale Mädchen. TÜNTE (1965) errechnete für die isolierte Hydrocephalie für Knaben eine Häufigkeit von 1,21 : 1000, für Mädchen 1,18 : 1000. Bei der Miteinbeziehung der Fälle von Hydrocephalie mit kombinierter Spina bifida kehrte sich das Verhältnis um: Knaben 1,89 : 1000, Mädchen 2,18 : 1000. Isolierte Hydrocephalie dürfte somit im männlichen Geschlecht etwas häufiger auftreten als im weiblichen.

4.1.6. Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen, sowie die daraus hervorgehenden Häufigkeitsziffern basieren meist auf Geburtsunterlagen oder klinischen Krankenblättern, so daß mit diesen Methoden vor allem congenitale Hydrocephalie, sowie Hydrocephalie im Frühkindes- und Kindesalter erfaßt werden.

Langzeituntersuchungen ergaben zwar deutliche jährliche Schwankungen der Hydrocephalie, ein Trend wie bei der Anencephalie war nicht oder nur schwer herauslesbar (EDWARDS 1958). MacMAHON, PUGH und INGALLS (1953) stellten bei ihrer Untersuchung über den Zeitraum 1936-52 mit einer Häufigkeitsziffer von 0,74 : 1000 in den Jahren 1948-52 gegenüber dem Durchschnitt von 0,90 : 1000 eine abnehmende Tendenz fest.

TÜNTE (1965) konstatierte für die Hydrocephalie regionale Häufigkeitsunterschiede im Regierungsbezirk Münster, die jedoch nicht so ausgeprägt waren, wie bei der Anencephalie. Große geographische Unterschiede fand EDWARDS (1958) in Schottland. Weiterhin war die Hydrocephalie in seiner Studie in niederen sozioökonomischen Schichten häufiger. Ethnische Unterschiede stellten MacMAHON, PUGH und INGALLS (1953) fest, wobei die jüdische Bevölkerung mit 0,30 : 1000 gegenüber 0,90 : 1000 in der Durchschnittsbevölkerung die geringste Häufigkeit aufwies.

Ein signifikant höheres Auftreten von isolierter Hydrocephalie fand sich bei Kindern älterer Mütter (TÜNTE 1966). EDWARDS (1958) stellte einen ersten Häufigkeitsgipfel bei den Müttern unter 19 Jahren, ein absolutes Minimum in der Altersklasse von 20 bis 24 Jahren und dann ein stetiges Ansteigen mit zunehmendem Alter der Mutter fest. Eine Abhängigkeit vom mütterlichen Geburtsalter stellten auch INGALLS, PUGH und MacMAHON (1954) fest. Von 62 Müttern von

hydrocephalen Kindern waren 22 Primigravidae, 40 Multi-gravidae. 6 Patientinnen litten während der Schwangerschaft an Hydramnion, 5 an Präeklampsie, eine Patientin hatte eklamptische Konvulsionen und 5 Mütter hatten vaginale Blutungen gegen Ende des ersten Trimenons (LARSON, BANNER 1966).

EDWARDS (1958) ermittelte, daß Erstgeborene häufiger betroffen sind, als Zweitgeborene. INGALLS, PUGH und MACMAHON (1954) fanden Häufigkeitsgipfel bei Geburtenrang 1 und bei Geburtenrang 4 und höher. Die Gefährdungsziffer für die Geschwister eines Merkmalsträgers wird von MACMAHON, PUGH und INGALLS (1953) mit 1,9 Prozent angegeben.

4.1.7. Diagnose und Therapie

Im Gegensatz zur Anencephalie und Microcephalie gibt es beim aktiven Hydrocephalus Therapiemöglichkeiten. Voraussetzung hierfür sind jedoch rechtzeitige Diagnostik und neurochirurgische Behandlung des Patienten. Äußerst wichtig für die Diagnostik sind regelmäßige Kopfumfangmessungen im Säuglings- und Kleinkindesalter, natürlich auch bewußte Inspektion und Palpation des kindlichen Kopfes. Für exaktere Diagnostik, sowie die Diagnostik im Jugend- und Erwachsenenalter sind Echoencephalographie, kombinierte Liquordruckmessung, Luftencephalographie und Ventrikulographie mit Hilfe von lumbalen oder suboccipitalen Farbstoffinjektionen gebräuchlich. Diese Methoden werden jedoch mehr und mehr vor allem in größeren Kliniken von der Computer-Tomographie verdrängt.

Eine Therapie des Hydrocephalus erfolgt auf operativem Wege. Nur selten ist eine kausale Therapie, wie sie sich beispielsweise bei der Exstirpation von raumfordernden Hirntumoren ergibt, möglich. Die symptomatische Therapie

besteht in einer Ableitung des Liquors in einen Fremdraum unter Umgehung der Blockade. Am bekanntesten sind die Ventrikulocisternotomie nach THORKILDSON, sowie ein Ventrikuloaurikulärer Shunt nach der SPITZ-HOLTER-Methode. Die erzielten Resultate lassen vorsichtigen Optimismus zu.

4.1.8. Zwillinge

BORLE (1953) stellt die Zwillingsmitteilungen über Hydrocephalie bis zum Jahre 1951 zusammen. Von den 16 Paaren waren 8 Paare eineiig, 5 zweieiig und 3 von unbekannter Eiigkeit. Von den 8 EZ-Paaren waren wiederum 6 konkordant, 2 diskordant; von den 3 ZZ-Paaren 2 konkordant und 1 Paar diskordant. 2 PZ-Paare waren beide diskordant, während von den 3 Paaren unbekannter Eiigkeit 1 Paar konkordant und 2 diskordant waren. Die Autorin hält weitere Zwillingsmitteilungen für notwendig.

Tabelle 14: Hydrocephalie bei Zwillingen. Übersicht bis zum Jahre 1951. Nach BORLE (1953)

	Konkordant			Diskordant			Ges.
	M	W	zus.	M	W	zus.	
EZ	4	2	6	2	-	2	8
ZZ	1	1	2	1	-	1	3
PZ	-	-	-	2	-	2	2
UZ	-	1	1	1	1	2	3
Ges.	5	4	9	6	1	7	16

RECORD und McKEOWN (1951) teilten 23 Zwillingspaare mit, die entweder totgeboren wurden oder innerhalb des ersten Lebensjahres starben, sowie ein Drillingspaar, von dem 1 Kind mit Hydrocephalus totgeboren wurde. 17 der 23 Paare hatten einen isolierten Hydrocephalus, 6 in Kombination mit einer Spina bifida. Die weitere Aufgliederung wird der Übersicht wegen tabellarisch wiedergegeben:

Isolierter Hydroc.: konk. 2: 2 MM
disk. 15: 5 MM 5 FF 3 MF 2 FM

Hydroc. u. Sp.bif.: konk. 0
disk. 6: 3 MM 2 FF - 1 FM

Die Autoren stellen fest, daß zwischen Zwillingschwangerschaft und Mißbildungen des Zentralnervensystems keine Korrelation besteht.

4.2. ZWILLINGSZUSAMMENSTELLUNG

4.2.1. Eineiige Zwillingspaare

Konkordantes Vorkommen:

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
01 POLMAN (1950)	■ ■	(1) Hydroc. + (2) Hydroc. +	1 Schwester d. Mutter: 1 Abort Zwill.paar hatte gleiche Gr.- eltern wie e. männl.Merkmals träger m.Anenc u.Sp.bifida.	end(?)
02 BORLE (1953)	■ ■	(1) Hydroc.int. (2) Hydroc.int. (1)u.(2): Sympt.Epilep- sie, ment.Re- tardierung.	1.Schwang.: Extraut.Grav. 1 jüing.Bruder d.Zwill. hat auffall. groß. Kopf, Strab., Amblyopie, psy- chomot.Instab.	end(?)
03 LEYDECKER (1954)	● ●	(1) Hydroc. Debil., Myopie u. Iritis re. (2) Hydroc. Debil., Myopie bds, abgeheilt. Chorioiditis u. Strab. re. (1)u.(2): SABIN-FELDMAN Syndrom	Vater: SABIN-FELDMAN Test für Tox.: positiv! Mutter u. Zwill negativ!	?
04 HUMBERT (1954)	● ●	(1) Hydroc.comm (2) Hydroc.comm (1)u.(2): Anfälle v. Bew.- losigkeit, general. Krämpfe	Pleuritis sic- ca im 4. Mo	exog.

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
05	HOPPELER SADOUN (1955)	■ ■	(1) Hydroc. (2) Hydroc. (1)u.(2): Psychomot.Re- tardg., Spastik Chorioretini- tis	Toxopl.Neutr.- reakt. bei Mutter u.Zwill positiv.	exog. Toxopl. cong.
06	COHN WEINBERG ROCKAWAY (1956)	● ●	(1) Hydroc.int. + 2 Std. (2) Hydroc.int. + 48 Std. (1)u.(2): Achondroplasie m.Mißbildg. d. lang.Röhrenkno- chen u.d.Schä- dels.	Leichte Hyper- tonie u.über- mäß.Gew.zunah- me währ.Schw. Weit.hydroceph. achondr.weibl. Totgeb.	end. Achondro- plasie
07	GELLMAN (1959)	■ ■	(1) Hydroc. (2) Hydroc. (1)u.(2): Ment.Retardg., leer.Ges.aus- druck.	1.Schwang.: Kind starb n. 3 Tagen.	end.
08	LARSON WILSON TITUS (1969)	● ●	(1) Hydroc. u. Men.myelocoele + 7. Tg (2) Hydroc. u. Men:myelocoele + 1 Jahr Plac: monoamn.	Harnwegsinfekt Bauchkrämpfe u.Übelkt i. ersten 4 Wo. Später Bauch- krämpfe u.Py- elonephritis.	exog(?)

Diskordantes Vorkommen:

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
09 FANCONI ZELLWEGER (1949)	■ □	(1) Hydroc.int. (2) Microc. u. Hydroc.int. (1)u.(2): Zangengeb., n.Geb.Krämpfe, später psycho- motor.Retardg, Nyst.,Opticus- atrophie.	-	exog.
10 BRENNER (1951)	□ ■	(1) Microc.vera (atypisch) 4-Fing.furche bds. (2) Hydroc.int. u.Porenc. + 5 1/2 Mo 4-Fing.furche	2maliger schw. end. u. Sturz d.Mutter exog(?) (5/6. Mo) Mutter: Kurz- wellenbestrah- lung d.Beckens Vater: Klein- köpfig, debil. Bruder u.Vater d.Va microc. 2 Geschw. d. Va an Krämpfen gestorb. 1 Schw.hatte hydroc.Kind; Verwandt.ehe v.Va d.Vaters. 1 Bruder d. Zwill: Hydroc. + 15.Tg Weit.Bruder d. Zwill.geist. retardiert.	
11 KING HERRING WITT BLOOD (1952)	● ○	(1) Hydroc. + 3 Std.n.Geb. Gen.Ödeme (2) Normal, ges. Plac: monoamn. Verknotg.d.Na- belschn., zentr. Insertion.	Klinikbehandlg weg.droh.Abort. Hydramnion. Wehen 1 1/2 Mo vor e.T. Bereits 1 Früh- abort.	exog(?)

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
12 FENDEL (1955)	● ○	(1) Hydroc. + Toxopl.congen. (2) Foet.compr. Toxopl.cong. +	Übelkeit u.Er- brechen, Hyd- ramnion Ehemann d.Mu nicht Vater d. Zwillinge.	exog. Toxopl. cong.
13 GROSS (1963)	■ □	(1) Hydroc. u. Men.myelocèle, paralyt.deform. Füße. (Op.Korrektur aller Mißbgn) (2) Norm., ges.	24 Std.v.Geb. Krämpfe	?
14 ODEKU (1967)	□ ■	(1) Norm., Tot- geburt + (2) Hydroc. u. Enceph.cèle	(Aus einer Statistik)	?

4.2.2. Pärchenzwillingspaare

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam	Urs.
15 FARQUAR (1950)	● □	(1) Hydroc.int. Toxopl.cong.: Cer.Veralkgn, Chor.retinitis Spastik, Tox.- AK i.Serum (2) Toxopl.con. leichte Augen- verändern, Tox.-AK i.Ser.	Kontakt d.Mu m.Hunden, Katz. währ.Schwang. Arbeit i.e. Fabrik, wo es viele Mäuse geben würde. Mit 19 Jahren Anämie, Asthe- nie u.hoh.Ge- wichtsverlust d.Mu (10kg)	exog. Toxopl. cong.

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
16 SYMONDS (1965)	■ ●	(1) Hydroc. u. Men.myelocoele + 9 Mo (2) Anenc. +	Hydramnion präekl. ampt. Toxämie, Folsre-Mangel Anämie d. Mut- ter	exog. Folsre- Mangel
17 HOBBS (1966)	● ◻	(1) Hydroc. u. Men.my.coele + (2) Anenc. + Mazer.Frucht	Hydramnion Plac.an Vor- derwand d.Ute- rus gel., Am- niocentese i. 8. Mo Zwill.anamn. vät.-u.mütter- licherseits	?

4.2.3. Zwillingspaare unbekannter Eiigkeit

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
18 SØVIK v.d.HAGEN LØKEN (1977)	■ ■	(1) Hydroc. Aquaedct-Sten. + 7. Tg (2) Hydroc. Aquaedct-Sten. + 10. Tg	3 weit.männl. end. hydroc.Geb. d. Mutter. Hydroc.Söhne v. 2 Schwestern d. Mutter. Klumpfüße i.Fam d.Va u.d.Mutter	
19 WARTHEN (1952)	● ○	(1) Hydroc.int. Meningitis dch Alcaligenes faecalis. Konfl.Pneum. + 6.Mo (2) ansch.norm.	-	exog. Alcali- genes f.

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
20 BELL (1957)	 	(1) Extraut. Frucht + (2) Hydroc. + Klumpfüße	Ruptur.Tubar- grav.re(Mitte 3.Mo) Salpingectomie Polyhydramnion geg.Ende d. Schwang.schaft	exog.
21 BENJAMIN BRICKMAN NEAGA (1959)	 	(1) Toxopl.con. Chorioretinit. (2) Hydroc. Toxopl.cong. + 25.Tg	3.Mo: Respir. exog. Infekt m.Fieb. (Toxopl. Kontakt m.Hund cong.) u.Katze. Pos.Toxopl.- reakt.b.Mutter u.überleb.Zwil.	
22 CLARK GUY (1963)	 	(1) Extraut. Frucht + (2) Hydroc.int. +	4.Mo:Ruptur d. exog. Tubargrav.re. Hoher Blutver- lust(2000 ml) Ber. 1 Abort	
23 AUSTIN (1963)	 	(1) Hydroc. + Perfor.d.Schä- dels b.Geb. (2) Norm.,ges.	Schmerzen i. li.Bein b.Lie- gen,Kopfschm., Flecke v.Augen Hydramnion Überwachg.weg. ruh.Tbc m.neg. Sputum.	?
24 JOLLY NORMAN (1965)	 	(1) Extraut. Frucht + (2) Hydroc. u. Hirnschädig. Extens.rigidi- tät,Opisthot. + 10.Mo	Ruptur.Tubar- grav.li(Ende 3.Mo) ? Aborte vor Zwill.schwang.	exog.

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
25	CHAMPANIER ETIENNE GOUGEON PASCALIS (1972)	 	(1) Hydroc. u. Enceph.pathie, Selbstverstüm- melgstrieb, Polydysmorphis- mus, Anteprogn. Hypertel., Sko- liose, Choreo- athetose, Amb- lyopie re, Stra- bism., Uricämie Hyperuricosur. Ausschl.v. LESCH-NYHAN S. (2) + 4.Tg	Zwill.schwang. end. endete i.7.Mo 6.Schwang.: Abort i.3.Mo 8.Schwang.: männl.Zwill., beide auto- aggressiv u. psychomot.re- tardiert.	
26	ELWOOD NEVIN (1973)	 	(1) Hydroc. u. Sp.bifida + kurz n.Geb. (2) Anenc. u. Sp.bifida	(Aus einer Statistik)	?

4.2.4. Drillingspaare

	Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
27	FRANCESCHETTI KLEIN (1952)	  	(1) + wen.Std. nach d.Geb. (2) Hydroc. (3) Hydroc. (2)u.(3) später: Scaphoceph., Prognath., Pto- se, Strab., ver- größ.Daumen- u.Kleinfing.- endglied, psy- chomot.Retardg.	Mutter:Oxyce- phal, Großvater mütt.sts.hatte PZ als Geschw. Zwill.schw. hatte wiederum Zwill., die kurz n.Geb.starben. (2)u.(3) eineiig!	end(?)

4.2.5. Anhang: Zwillingspaar mit konkordanter Hydranencephalie

Autor (Jahr)	Geschl.	Befunde	Schwang., Fam.	Urs.
28 UL HAGUE GLASAUER (1969)	■ ■	(1) Hydranenc. + 3.Tg Schädel, Dura, Sinus normal. Fehlen beider Hemisphären, gelbl.Liquor i.Schädelhöhle (2) Hydranenc: + 1.Tg Gleicher Befund Zus. Ikterus, Strab., spast. Tetrapl., vergr. Kopf.	Starke Hyper- emesis. Starke dysme- norrh.Beschw. vor Zwill.schw. In der Fam. d. Vaters mehrm. Zwill.geburten	?

4.3. ABBILDUNGEN

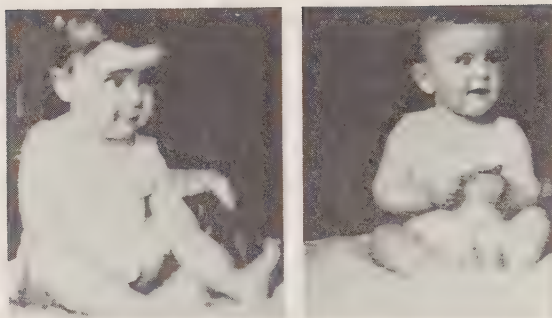


Abb. 20: Konkordante Hydrocephalie (erbliche Form) mit konkordanter Epilepsie und geistiger Retardierung bei männlichen EZ im Alter von ungefähr einem Jahr. (BORLE 1953)



Abb. 21: Gleiches Zwillingspaar wie in Abb. 20 im Alter von 5 1/2 Jahren. (Gleiche Position wie in Abb. 20). (BORLE 1953)



Abb. 22: Konkordanter Hydrocephalus (erbliche Form)
bei männlichen EZ im Alter von 5 Jahren.
(GELLMAN 1959)

4.4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.4.1. Material

Es wurden 26 Zwillingsfälle und 1 Drillingsfall mit Hydrocephalie zusammengestellt. Im Anhang findet sich eine zusätzliche Mitteilung über ein Zwillingspaar mit Hydranencephalie, das jedoch wegen des eigenständigen Krankheitsbildes nicht in die Auswertung mit einbezogen wurde. Die Zwillingspaare gliedern sich auf wie folgt:

Von den 14 eineiigen Zwillingspaaren sind 8 Paare konkordant, 6 diskordant. Gleichgeschlechtliche zweieiige Paare werden nicht mitgeteilt. Alle 3 Pärchenzwillingspaare sind diskordant, von den 9 Zwillingspaaren unbekannter Eiigkeit (UZ) ist ein Paar konkordant, 8 Paare sind diskordant.

Das Geschlechtsverhältnis der hydrocephalen Merkmalsträger ergibt 18 F : 16 M (1 Merkmalsträger ist unbekannten Geschlechts), bei Einbeziehung der Drillingsmitteilung 18 F : 18 M, es ist also ausgeglichen.

Tabelle 15: Genaue Aufgliederung der Zwillingspaare.

	Konkordant			Diskordant			Ges.
	M	W	zus.	M	W	zus.	
EZ	4	4	8	4	2	6	14
ZZ	-	-	-	-	-	-	-
PZ	-	-	-	1	2	3	3
UZ	1	-	1	1	1	6	8
Ges.	5	4	9	6	1	10	17

Zusammenfassung:

Während insgesamt gesehen die Diskordanz überwiegt (9 konk.: 17 disk.), überwiegt bei den EZ-Paaren die Konkordanz (8 konk.: 6 disk.). Männliches und weibliches Geschlecht sind gleich häufig betroffen.

4.4.2. Klinische Symptomatik der Merkmalsträger

Von den 37 hydrocephalen Merkmalsträgern kamen 7 als Totgeburt auf die Welt, 13 verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres, die restlichen 17 Merkmalsträger lebten entweder zum Zeitpunkt der Untersuchung, oder es wurden keine weiteren Angaben über sie gemacht.

Weitere Mißbildungen der hydrocephalen Kinder werden beschrieben:

Spina bifida in 6 Fällen; 1 Encephalocoele (14), Scaphocephalie (27),(27); Porencephalie (10). Daneben weitere craniofaciale Mißbildungen (25),(27),(27), wobei bei (25) zusätzlich Polydysmorphismus, Urämie und Hyperuricosurie beschrieben werden. Des weiteren finden sich Fingermißbildungen (27),(27); Fußdeformitäten (13),(20) und chondrodystrophische Knochenfehlbildungen (6),(6).

Als Folgezustände des Hydrocephalus werden in 11 Fällen psychomotorische Retardierung, in 4 Fällen epileptische Anfallsleiden und zweimal spastische Lähmungen angegeben. Bei 7 Merkmalsträgern werden Beeinträchtigungen des Sehapparates beschrieben, wobei es sich viermal um Störungen im Rahmen einer Toxoplasmosis congenita handelte.

Zusammenfassung:

Über die Hälfte der hydrocephalen Merkmalsträger verstarb innerhalb des ersten Lebensjahres, bzw. kam zum Teil

bereits als Totgeburt auf die Welt. Als wichtigste Folgezustände der Hydrocephalie sind psychomotorische Entwicklungsbeeinträchtigung, epileptische Anfallsleiden und spastische Lähmungen zu nennen. In vielen Fällen werden dysgraphische Störungen gefunden.

4.4.3. Klinische Symptomatik der nicht hydrocephalen Partner

Von den 18 diskordanten Partnern (Drillingsfall mit einbezogen), waren 4 Totgeburten, 3 extrauterine Früchte, 3 Neugeborene verstarben innerhalb weniger Tage, und in 8 Fällen lebte der diskordante Partner, bzw. es wurden keine näheren Angaben über ihn gemacht.

Bei der Untersuchung der diskordanten Partner auf bestehenden Mißbildungen ergibt sich folgendes Bild:

6 Partner waren normal, in einem weiteren Fall (25) verstarb das Kind am 4. Tag nach der Geburt, ohne daß hierfür eine Ursache oder eine bestehende Mißbildung genannt wird. Anencephalie wurde in 3 Fällen beobachtet, bei (26) bestand zusätzlich eine Spina bifida. Dreimal befand sich der diskordante Zwillingspartner als extrauterine abgestorbene Frucht in der Tube, während der hydrocephale Zwilling jeweils intrauterin gelegen war. In einem weiteren Fall wurde ein Fetus compressus gefunden (12). Es fanden sich weiterhin Microcephalie (9),(10) und eine bestehende Vierfingerfurche (10). In 2 Fällen (15),(21) waren die diskordanten Partner ebenfalls durch eine Toxoplasmose geschädigt, wiesen jedoch keine Hydrocephalie auf.

Zusammenfassung:

Auch bei den diskordanten Partnern werden schwerste Mißbildungen gefunden. Die Tatsache, daß in drei Fällen die diskordanten Partner eine Anencephalie aufwiesen, unter-

streicht die Existenz einer dysraphischen Form der Hydrocephalie. Eine teilweise gemeinsame Ätiologie von Hydrocephalie und Microcephalie läßt sich aus den Fällen ersehen, bei denen die diskordanten Partner microcephal waren.

4.4.4. Eiigkeit

Bei der Hydrocephalie fällt in noch stärkerem Maße als bei Anencephalie und Microcephalie der hohe Anteil der eineiigen Zwillingspaare am Gesamtkollektiv der hydrocephalen Paare auf (14 von 26). Konkordanz tritt, abgesehen von Fall (18), wo die Eiigkeit nicht bekannt ist, nur bei eineiigen Zwillingspaaren auf.

Zwei Fälle sind als monoamniotisch bekannt: Fall (8) zeigt konkordante Hydrocephalie und Spina bifida, Fall (11) diskordante Hydrocephalie, wobei eine Verknotung der Nabelschnüre vorlag.

4.4.5. Schwangerschaftsverlauf

Von den exogenen Noxen, die während der Schwangerschaft auf die Mütter der hydrocephalen Zwillinge, bzw. Drillinge einwirkten, stehen Entzündungen und Infektionen, vor allem die Toxoplasmose im Vordergrund:

Bei (4) setzte eine Pleuritis im 4. Schwangerschaftsmonat ein, bei (8) traten Pyelonephritis und "Bauchkrämpfe" auf. Toxoplasmose konnte in 4 Fällen nachgewiesen werden, wobei die Erkrankung der Mutter bei (5) und (15) völlig unauffällig, bei (12) mit Übelkeit, Erbrechen und Hydramnion, bei (21) als respiratorischer Infekt mit Fieber ablief.

An mechanischen Gewalteinwirkungen wird in Fall (10) ein "zweimaliger schwerer Sturz im 5. und 6. Schwangerschaftsmonat" genannt, wonach jedoch "keine ernststen Beschwerden" aufgetreten sein sollen.

Weitere Schwangerschaftskomplikationen traten in Erscheinung: An präeklampsischen Zuständen sind Hypertonie und übermäßige Gewichtszunahme (6), präeklampsische Toxämie (16), Kopf- und Beinschmerzen in Verbindung mit Kreislaufstörungen und Hydramnion (23), sowie Krämpfe 24 Stunden vor der Geburt (13) zu verzeichnen.

Hydramnion konnte in 6 Fällen festgestellt werden. Mit diesem Symptom gingen weitere Symptome, bzw. Krankheitsbilder einher: Toxoplasmose (12), Nabelschnurverknötung (11), Folsäuremangel-Anämie (16), Placentaanomalie (17), rupturierte Tubargravidität mit nachfolgender Salpingektomie (20), sowie Bein- und Kopfschmerzen mit Kreislaufstörungen (23) einher.

In den Fällen (20), (22) und (24) war jeweils der hydrocephale Zwilling intrauterin, der diskordante Zwilling extrauterin gelegen, wobei es jeweils zwischen dem 3. und 4. Schwangerschaftsmonat zur Tubarruptur kam. Letztliche Ursache der Schädigung des intrauterinen Foeten stellt die Anämie, bzw. Hypoxie durch den hohen Blutverlust der Mutter nach der Tubarruptur dar.

Zusammenfassung:

Als wichtigste Schwangerschaftskomplikationen, die für die Hydrocephalie des Kindes verantwortlich gemacht werden können, sind die Toxoplasmose, Entzündungen, präeklampsische und eklampsische Zustände, Hydramnion sowie gleichzeitig bestehende intra- und extrauterine Gravidität zu nennen.

4.4.6. Familienanamnese

Von den 27 Müttern hydrocephaler Zwillinge, bzw. Drillinge hatten vier in ihrer Schwangerschaftsanamnese Aborte (11), (22), (24), (25). In Fall (6) trat nach der Geburt von weiblichen chondrodystrophen Zwillingen mit konkordantem Hydrocephalus eine weitere chondrodystrophie und hydrocephale Totgeburt auf. Bei (7) verstarb nach der ersten Schwangerschaft der Mutter das Kind aus unbekannter Ursache 3 Tage nach der Geburt.

In 4 Fällen fanden sich weitere hydrocephale Geschwister in der Familie:

Bei (2) zeigte ein jüngerer Bruder der Zwillinge einen "auffallend großen Kopf", Amblyopie, Strabismus und psychomotorische Instabilität. Bei (6) erfolgte eine weitere weibliche hydrocephale und chondrodystrophe Totgeburt. In Fall (18) gebar die Mutter 3 weitere hydrocephale Söhne, bei (10) war ein Bruder der Zwillinge hydrocephal, ein weiterer geistig retardiert. In (25) brachte die Mutter ein weiteres männliches Zwillingspaar mit "Autoaggressionstrieb und psychomotorischer Retardierung" auf die Welt.

An weiteren Auffälligkeiten in der Familienanamnese konnte in Fall (1) der Autor nachweisen, daß das hydrocephale Zwillingspaar die gleichen Großeltern hatte, wie ein männlicher Merkmalsträger mit Anencephalie und Spina bifida. Bei (10) lag Kleinköpfigkeit des Vaters, Microcephalie bei Bruder und Vater des Vaters, Blutsverwandschaft in der Familie des Vaters etc vor. In Fall (18) hatten zwei Schwestern der Mutter ebenfalls hydrocephale Söhne geboren, in der Verwandschaft von Vater und Mutter ließ sich das Vorkommen von Klumpfüßen nachweisen. Bei (27) wies die Mutter Oxycephalie auf.

Zusammenfassung:

Von den zahlreichen Befunden aus der Familienanamnese sind

das Auftreten weiterer hydrocephaler Geburten in der Familie sowie eine erhöhte Abortrate als wichtigste Hinweise für eine genetische Bedingtheit eines Teils der Hydrocephalieformen zu werten.

4.4.7. Mütterliches Geburtsalter

Das mütterliche Alter bei der Geburt der hydrocephalen Zwillinge, bzw. Drillinge liegt bei 27,05 Jahren. Dieser Durchschnittswert rekrutiert sich aus 19 Einzelwerten.

4.4.8. Geburtsgewicht

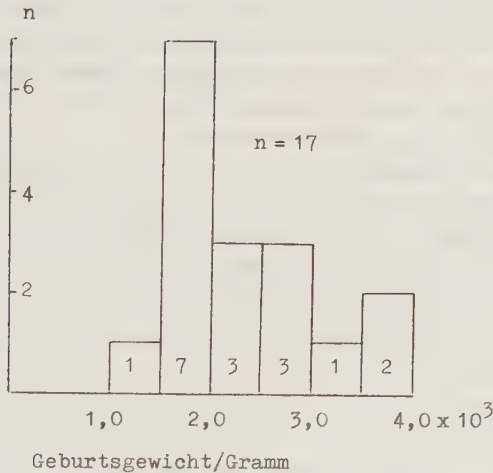
Von 25 hydrocephalen Merkmalsträgern war das Geburtsgewicht bekannt. Es wurde jedoch bei konkordanten Fällen jeweils nur das arithmetische Mittel beider Gewichtsangaben als 1 Wert gezählt, um eine Überrepräsentation von eineiigen Zwillingen zu verhindern.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der hydrocephalen Säuglinge, beruhend auf 17 Werten, beträgt 2 336,35 Gramm. Es liegt damit wesentlich höher als bei der Anencephalie und auch höher als bei der Microcephalie. Die geringe Anzahl von Geburtsgewichtsangaben bei den diskordanten Partnern läßt einen Vergleich zwischen diesen und den betroffenen Partnern nicht zu.

Zusammenfassung:

Es fällt das relativ hohe Geburtsgewicht der hydrocephalen Mehrlinge auf. Diese Tatsache äußert sich im folgenden Diagramm darin, daß die untersten Gewichtsklassen von 0 bis unter 1 500 Gramm kaum vertreten sind.

Diagramm 4: Anzahl der hydrocephalen Merkmalsträger in Abhängigkeit von ihrem Geburtsgewicht.



4.4.9. Ursachen der Hydrocephalie

Endogene Fälle

In 7 Fällen darf eine endogene (erbliche) Form der Hydrocephalie angenommen werden.

a) Achondroplasie (6):

Obwohl in der Familie des Vaters und der Mutter in den letzten 3 Generationen keine Achondroplasie aufgetreten ist, läßt die konkordante Achondroplasie mit konkordantem Hydrocephalus des eineiigen Zwillingspaars in Verbindung mit dem Auftreten von Achondroplasie und Hydrocephalus bei einer jüngeren totgeborenen Schwester keinen Zweifel über die genetische Bedingtheit des Hydrocephalus hier aufkommen.

b) Erbllicher monosymptomatischer Hydrocephalus:

In den Fällen (1),(2),(7),(18) und (27) liegt jeweils konkordanter Befall von männlichen EZ, männlichen Zwillingen unbekannter Eizigkeit, bzw. konkordantes Vorkommen bei zwei männlichen eineiigen Drillingen vor. Dies spricht für einen geschlechtsgebundenen recessiven Erbgang. Für diesen Erbmodus sprechen auch folgende Hinweise aus der Familienanamnese:

Weiterer männlicher Fall von Hydrocephalie in der Geschwisterschaft (2); frühverstorbenes Kind unbekannten Geschlechts in der Geschwisterschaft (7); weitere 3 hydrocephale Geburten männlichen Geschlechts der Mutter, sowie hydrocephale Söhne von 2 Schwestern der Mutter.(18); Heterozygotie der Mutter in Form von Oxycephalie (27).

Diese Befunde stützen die Aussagen von EDWARDS (1961): Es gibt einen geschlechtsgebundenen recessiven Erbgang für meist monosymptomatischen Hydrocephalus. Diese Form der Hydrocephalie tritt nur bei männlichen Kindern und, wie aus den obigen Befunden hervorgeht, zumindest bei eineiigen Zwillingen konkordant auf.

c) Familiäre Encephalopathie mit Autoaggressionstrieb (25):

Möglicherweise handelt es sich hier um die gleiche Form wie bei "b". Da in diesem Fall der zweite Zwilling 4 Tage nach der Geburt starb, kann man Konkordanz hier nicht ausschließen. In der 6. Schwangerschaft trat ein Abort auf und in der 8. Schwangerschaft wiederum ein männliches Zwillingspaar mit konkordantem Autoaggressionstrieb und psychomotorischer Retardierung. Die Eltern sowie zahlreiche Söhne und alle Töchter sind phänotypisch unauffällig: Auch hier muß ein geschlechtsgebundener recessiver Erbgang angenommen werden.

Exogene Fälle

In 12 Fällen ließ sich eine exogene Ursache des Hydrocephalus nachweisen.

a) Toxoplasmose (5),(12),(15),(21):

Die Toxoplasmose tritt hier immer konkordant auf, ein konkordanter Hydrocephalus findet sich jedoch nur bei Fall (5).

b) Entzündungen und andere Infektionen:

Bei (4) bestand eine Pleuritis sicca der Mutter im 4. Schwangerschaftsmonat, bei (19) führte eine Meningitis durch *Alcaligenes faecalis* zum Hydrocephalus. Bei (23) war eine "ruhende Tuberkulose der Mutter mit negativem Sputum" bekannt, eine endgültige Klärung konnte hier nicht erreicht werden.

c) Gleichzeitige intra- und extrauterine Gravidität (20), (22),(24):

In diesen 3 Fällen war der hydrocephale Zwilling jeweils intrauterin, der diskordante Zwilling als extrauterine Frucht in der Tube gelegen. In allen Fällen kam es zwischen dem 3. und 4. Monat zur Tubarruptur. Als Ursachen für die Schädigung des intrauterinen Foeten müssen hier die Anoxie während der Tubarruptur und der folgenden Blutung angeschuldigt werden. Bei (22) und (24) lagen bereits Aborte vor dieser Schwangerschaft vor.

d) Placenta- und Nabelschnuranomalien:

Bei (11) kam es infolge der monoamniotischen Eihautverhältnisse zur Verknotung der Nabelschnüre; bei (17) war die Placenta an der Vorderwand des Uterus gelegen, was eine dysraphische Störung der Zwillinge zur Folge hatte. Der Hydrocephalus kann hier als Folge der Spina bifida angesehen werden.

e) Folsäuremangel-Anämie (16):

Infolge einer Folsäuremangel-Anämie der Mutter erlitten beide Zwillinge eine dysraphische Störung: Die Hydrocephalie tritt hier wiederum in Verbindung mit einer Spina bifida auf.

Ungeklärte Fälle

a) Status dysraphicus (8),(13),(14),(16),(17),(26):

Von diesen Fällen sind als ätiologische Hinweise nur bei (16) Folsäuremangel-Anämie der Mutter, bei (17) Placentaanomalie und bei Fall (8) während der Schwangerschaft bestehende Pyelonephritis mit "Bauchkrämpfen", aber auch monoamniotische Eihautverhältnisse zu nennen.

b) SABIN-FELDMAN-Syndrom (3):

Hier liegt konkordante Hydrocephalie bei konkordantem SABIN-FELDMAN-Syndrom vor: Während der SABIN-FELDMAN-Test für Toxoplasmose beim Vater positiv ist, ist er bei Mutter und Zwillingen negativ. Weitere neben der Hydrocephalie auftretende Symptome sind Myopie, Uveitis und Deblilität.

c) Tuberkulose (23):

Es könnte hier an die ursächliche Wirkung einer scheinbar ruhenden Tuberkulose gedacht werden, aber auch die bekannten Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und Hydramnion kommen als Ursachen in Frage.

d) Kombinierte Ätiologie (10):

Hier scheint die Microcephalie bei Zwilling (1) nach Ansicht des Autors erblich bedingt zu sein, während die Hydrocephalie und Porencephalie bei Zwilling (2) sekundär durch "wiederholten schweren Sturz der Mutter während der Schwangerschaft" verursacht worden sein könnte. Die Hydrocephalie könnte sich in diesem Fall auf eine bereits bestehende Microcephalie "aufgepropft" haben.

Zusammenfassung:

Bei den endogen bedingten HydrocephaliefORMen ist in der Mehrzahl geschlechtsgebundene recessive Vererbung anzunehmen. Zumindest bei eineiigen Zwillingen kommt die Hydrocephalie dabei konkordant vor.

Bei den exogenen Faktoren, die eine Hydrocephalie verursachen können, müssen vor allem die Toxoplasmose, sowie andere Infektionen und Entzündungen, Hypoxie des Foeten infolge gleichzeitiger intra- und extrauteriner Schwangerschaft, Placenta- und Nabelschnuranomalien, sowie einer Anämie der Mutter genannt werden.

Fall (4) und (5) zeigen, daß auch exogene Noxen, wie hier die "Pleuritis sicca" (4) der Mutter, bzw. die Toxoplasmose (5) bei eineiigen Zwillingen eine konkordante Hydrocephalie verursachen können.

Hydrocephalie kommt im Rahmen einer dysraphischen Störung meist in Verbindung mit einer gleichzeitig bestehenden Spina bifida vor.

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1. DARSTELLUNG ALLER ZWILLINGS- UND DRILLINGSFÄLLE

5.1.1. Anencephalie

Konkordantes Vorkommen bei EZ:

01	■ ■	WIESE (1950)
02	● ●	LIN, PLENK (1955)
03	● ●	TOULOUSE, DUBOIS (1957)
04	● ●	DE HAAN (1966)

Diskordantes Vorkommen bei EZ:

05	○ ●	V.BRAITENBERG (1948)
06	○ ●	GREBE (1948)
07	□ ■s	PANSE, GIERLICH (1948)
08	□ ■	WILSON (1955)
09	■ □	DUMOULIN, GORDON (1959)
10	□ ■	STALLYBRASS (1960)
11	○ ●	PEDLOW (1961)
12	□ ■	BRET (1961)
13	□ ■	ALI (1962)
14	● ○	HONNEBIER (1963)
15	○ ●s	DE SA, STRONG, CORNEY (1964)
16	● ○	DAMJANOV, KUVACIC (1974)
17	● ○Me	FIELD, KERR (1974)
18	s ■ □	OSATHANONDH, DRISCOLL, NAFTOLIN (1975)

Vorkommen bei gleichgeschlechtigen ZZ:

19	s ● ●s	TOWELL (1961)
20	● ○Me	FIELD, KERR (1974)

Vorkommen bei PZ:

21	● ■	LEWIS (1960)
22	S ■ ○	DUMOULIN, GORDON (1959)
23	○ ■	DUMOULIN, GORDON (1959)
24	^H _S  ●	SYMONDS (1965)
25	^H _S  ■	HOBBS (1966)
26	● □	GAVOURIN, JACKSON (1967)
27	□ ●	GAVOURIN, JACKSON (1967)
28	□ ● S	ELWOOD, NEVIN (1973)

Vorkommen bei UZ:

29	■ ■	LABATE, CALVELLI (1952)
30	■ □	DUMOULIN, GORDON (1959)
31	□ ■	GAVOURIN, JACKSON (1967)
32	^H _S  ● S	ELWOOD, NEVIN (1973)
33	● ○	ELWOOD, NEVIN (1973)
34	○ ●	ELWOOD, NEVIN (1973)
35	□ ◆	FISHER, GARETT, KOSSOFF (1975)
36	○ ●	VINCE, RAWLINSON et al. (1977)

Vorkommen bei Drillingen:

37	S ● ● ● S	SCOTT, PATERSON (1966)
38	○ ● ○	KOHLER, MacDONALD (1972)
39	● ○ ○	FIELD, KERR (1974)

Vorkommen bei Doppelmißbildungen:

40	▲	CANDARDJIS (1953)
41	▲	GREEN (1953)
42	S ● ○ S	VOGEL (1958)
43	● ●	BUCHTA (1973)
44	▲	O'TOOLE (1976)

5.1.2. Microcephalie

Konkordantes Vorkommen bei EZ:

01	● ●	BRENNER (1951)
02	● ●	BÖÖK, SCHUT, REED (1953)
03	■ ■	MUSSA, BENSO (1971)
04	■ ■	HSIA, BRATU, HERBORDT (1971)
05	■ ■	HSIA, BRATU, HERBORDT (1971)
06	■ ■	BUCHINGER, STRÖDER (1973)

Diskordantes Vorkommen bei EZ:

07	H  ■	FANCONI, ZELLWEGER (1949)
08	■  H	BRENNER (1951)
09	○ ●	HINDEN (1959)
10	■ □	BRANDON, KIRMAN, WILLIAMS (1959)
11	○ ●	BRANDON, KIRMAN, WILLIAMS (1959)
12	□ ■	PARKER (1964)
13	● ○ R	DUBOWITZ (1966)
14	● ○	CARAKUSHANSKY, BERTHIER (1976)

Diskordantes Vorkommen bei ZZ:

15	■ □	KOCH (1958)
16	■ □	KOCH (1958)
17	□ ■	LEJEUNE, LAFOURCADE et al. (1964)
18	○ ●	HIJMANS, SHEARIN (1965)
19	● ○	HERRMANN, OPITZ (1969)
20	■ □	STEVENSON, SCOTT (1976)

Konkordantes Vorkommen bei PZ:

21	● ■	BESWICK, WARNER, WARKANY (1949)
22	■ ●	V.D.BOSCH (1959)

Diskordantes Vorkommen bei PZ:

23	●	□	T	MICHAUX, PERROT, JUREDIEU (1952)
24	○	■		KOCH (1958)
25	■	○		SCHRÖDER (1964)
26	■	○		KOCH (1968)
27	■	○		KOCH, ROTT, SCHWANITZ, LUDWIG (1970)
28	L	□	●	TAILLEMITE, BAHEUX-MORLIER et al. (1973)

Diskordantes Vorkommen bei UZ:

29	T	□	■	RIEGER (1951)
30	C	◇	■	PATTERSON (1958)
31		■	◇	MÜNCH (1964)
32		■	□	MÜNCH (1964)
33		○	●	SCHRÖDER (1964)
34		◇	◆	ODEKU (1967)
35		●	◇	KOCH (1968)

Vorkommen bei Drillingen:

36	□	■	□	C	ROOS, RÖTER, MOLINA (1957)
----	---	---	---	---	----------------------------

5.1.3. Hydrocephalie

Konkordantes Vorkommen bei EZ:

01	■	■	POLMAN (1950)
02	■	■	BORLE (1953)
03	●	●	LEYDECKER (1954)
04	●	●	HUMBERT (1954)
05	■	■	HOPPELER, SADOUN (1955)
06	●	●	COHN, WEINBERG, ROCKAWAY (1956)
07	■	■	GELLMAN (1959)
08	●	●	LARSON, WILSON, TITUS (1969)

Diskordantes Vorkommen bei EZ:

- 09   M FANCONI, ZELLWEGER (1949)
 10 M   BRENNER (1951)
 11   KING, HERRING, WITT, BLOOD (1952)
 12   FENDEL (1955)
 13 Me   GROSS (1963)
 14   ODEKU (1967)

Diskordantes Vorkommen bei PZ:

- 15   FARQUAR (1950)
 16 Me   SYMONDS (1965)
 17 Me   HOBBS (1966)

Vorkommen bei UZ:

- 18   SØVIK, V.D.HAGEN, LØKEN (1977)
 19   WARTHEN (1952)
 20 EU   BELL (1957)
 21 T   BENJAMIN, BRICKMAN, NEAGA (1959)
 22 EU   CLARK, GUY (1963)
 23   AUSTIN (1963)
 24 EU   JOLLY, NORMAN (1965)
 25   CHAMPANIER, ETIENNE, GOUGEON, PASCALIS (1972)
 26 S   ELWOOD, NEVIN (1973)

Vorkommen bei Drillingen:

- 27    FRANCESCHETTI, KLEIN (1952)

Zeichenerklärung:

A = Anencephalus; C = Foetus compressus; EU = Extrauterine Frucht; H = Hydrocephalus; L = Leichte Symptomatik; M = Microcephalus; Me = Meningomyelocele; R = Psychomotorische Retardierung; S = Spina bifida; T = Toxoplasmose.

5.2. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

5.2.1. Anencephalie

Das gesammelte Material setzt sich zusammen aus 36 Zwillingspaaren, 3 Drillingspaaren und 5 Doppelmißbildungen. Von den 18 mitgeteilten eineiigen Zwillingspaaren sind 4 Paare konkordant und 14 diskordant. Bei den 2 zweieiigen Paaren gleichen Geschlechts ist 1 Paar konkordant, 1 Paar diskordant. Von den 8 Pärchenzwillingspaaren ist 1 Paar konkordant, 7 Paare sind diskordant und von den 8 Zwillingspaaren unbekannter Eiigkeit 1 Paar konkordant und 7 Paare diskordant.

Das Konkordanz-Diskordanz-Verhältnis beträgt insgesamt gesehen 7 : 29. Das Geschlechtsverhältnis der anencephalen Merkmalsträger zeigt ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts: 24 F : 17 M bzw. 33 F : 17 M wenn Drillingsfälle und Doppelmißbildungen mit einbezogen werden.

Die infauste Prognose der Anencephalie bringt es mit sich, daß alle Merkmalsträger entweder als Totgeburt auf die Welt kamen, oder innerhalb der ersten Lebenstage verstarben. Gehäuftes gleichzeitiges Vorkommen von Anencephalie und Spina bifida läßt sich von der gemeinsamen Ätiologie beider Mißbildungen her verstehen. Ein hoher Anteil von monoamniotischen Zwillingsfällen könnte vermuten lassen, daß diese Eihautverhältnisse zur Anencephalie prädisponieren, eine ursächliche Bedeutung von placentaren Gefäßanastomosen erscheint ebenfalls möglich.

Bei der Analyse des Schwangerschaftsverlaufes konnte in etwa der Hälfte der Fälle ein Hydramnion nachgewiesen werden, weiterhin wurden Blutungen sowie eklamptische und präeklamptische Zustände während der Schwangerschaft festgestellt. In den Familien fand sich ein gehäuftes Auftreten

von Aborten und Totgeburten, in 3 Fällen waren ein oder mehrere weitere anencephale Geburten bekannt.

Das erhebliche Mindergewicht anencephaler Geburten konnte durch vergleichende Betrachtung von anencephalen und nicht anencephalen Zwillings- bzw. Drillingspartnern sowohl auf die vorzeitige Geburt anencephaler Kinder, als auch auf eine mißbildungsspezifische Entwicklungshemmung des Foeten zurückgeführt werden.

Obwohl sich nur in wenigen Fällen Hinweise auf die Ätiologie der Anencephalie ergaben, wurden exogene Faktoren, wie mechanische Beeinträchtigung des Foeten, Infektionen wie Rubella, weiterhin Röntgenstrahlen und Sauerstoffmangel infolge Anämie der Mutter nachgewiesen. Daneben läßt sich jedoch eine erbliche Disposition nicht völlig ausschließen.

5.2.2. Microcephalie

Es wurden 35 Zwillingspaare und 1 Drillingspaar zusammengetragen. Im Einzelnen sind von den 14 eineiigen Zwillingspaaren 6 konkordant und 8 diskordant. Sämtliche 6 gleichgeschlechtliche zweieiige Zwillingspaare und 7 Paare unbekannter Eligkeit sind diskordant. Von den 8 Pärchenzwillingspaaren sind 2 konkordant und 6 diskordant.

Das Konkordanz-Diskordanz-Verhältnis beträgt insgesamt 8 : 27. Die Geschlechtsverteilung der microcephalen Merkmalsträger beträgt 16 F : 26 M, bzw. 16 F : 27 M bei Mitteinbeziehung der Drillingsmitteilung.

Die klinische Symptomatik der microcephalen Merkmalsträger zeigt vor allem psychomotorische Retardierung (vorwiegend Imbezillität und Idiotie), spastische Lähmungen und Epilepsie. Bei der Betrachtung des Schwangerschaftsverlaufes konnten in vielen Fällen exogen einwirkende Noxen nachge-

wiesen werden. Auf der anderen Seite ergaben sich aus der Familienanamnese zahlreiche Hinweise, die an eine endogene Ursache denken lassen: Weitere microcephale Merkmalsträger in der Familie, eine hohe Rate von Fehl- und Totgeburten, Heterozygotie der Eltern in Form von Kleinköpfigkeit oder Schwachsinnigkeit, sowie weitere Auffälligkeiten in der Familie.

An erblichen Formen der Microcephalie unseres Kollektivs ist die "Microcephalia vera" zu nennen, beim MECKEL-Syndrom (Dysencephalia splanchnocystica GRUBER), beim RUBINSTEIN-TAYBI-Syndrom, beim CORNELIA DE LANGE-Syndrom und beim chromosomal bedingten CRI DU CHAT-Syndrom stellt die Microcephalie jeweils nur ein Symptom eines umfassenderen Mißbildungskomplexes dar.

An exogenen Ursachen der Microcephalie konnten Hypoxie des Foeten infolge von mechanischer Beeinträchtigung während der Schwangerschaft oder der Geburt, daneben aber auch Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft wie Rubella und Toxoplasmose nachgewiesen werden. Es konnte weiterhin anhand von 2 Fällen gezeigt werden, daß auch exogene Noxen bei beiden Zwillingspartnern eine Microcephalie verursachen können, so daß aus einem konkordanten Vorkommen von Microcephalie nur dann auf eine endogene Ursache geschlossen werden darf, wenn alle möglichen exogenen Ursachen ausgeschlossen worden sind.

5.2.3. Hydrocephalie

Die Sammelkasuistik umfaßt 26 Zwillingspaare und 1 Drillingspaar mit Hydrocephalie. Im Einzelnen sind bei den 14 ein-eigen Zwillingspaaren 8 konkordant und 6 diskordant. Zwei-eiige gleichgeschlechtige Zwillingspaare sind nicht mitgeteilt. 3 Pärchenzwillingspaare sind alle diskordant und von

9 Zwillingspaaren unbekannter Eiigkeit ist 1 Paar konkordant, 8 Paare sind diskordant.

In der Gesamtheit der Fälle beträgt das Konkordanz-Diskordanz-Verhältnis 9 : 17. Die Verteilung der Geschlechter ist mit 18 F : 16 M, bzw. 18 F : 18 M bei Einbeziehung der Drillingsmitteilung ausgeglichen.

Über die Hälfte der hydrocephalen Merkmalsträger verstarb innerhalb des ersten Lebensjahres oder kam als Totgeburt auf die Welt. Als wichtigste Folgezustände der Hydrocephalie wurden psychomotorische Entwicklungsbeeinträchtigung, epileptische Anfallsleiden und spastische Lähmungen beobachtet. Oft wurden auch dysraphische Störungen gefunden.

Bei den diskordanten Partnern wurden ebenfalls schwere Mißbildungen festgestellt. In 3 Fällen waren die diskordanten Partner anencephal: In diesen Fällen liegt eine dysraphische Form der Hydrocephalie vor. Eine teilweise gemeinsame Ätiologie von Hydrocephalie und Microcephalie läßt sich aus den 2 Fällen ersehen, bei denen die diskordanten Partner microcephal waren.

Der Schwangerschaftsverlauf zeigte zum Teil schwere Komplikationen wie Hydramnion, Gestosen, Toxoplasmose-Erkrankung oder auch gleichzeitige extra- und intrauterine Schwangerschaft, die alle als exogene Ursachen für eine Hydrocephalie angesehen werden müssen.

Die Analyse der Familienanamnese ergab als wichtigste Befunde eine gehäufte Abortrate sowie weitere hydrocephale Merkmalsträger in der Geschwisterschaft.

Bei den endogen bedingten Hydrocephalieformen ist in der Mehrzahl geschlechtsgebundener recessiver Erbgang anzunehmen: Alle aufgrund der Familienanamnese als erblich angesehenen Hydrocephaliefälle sind konkordant und betreffen nur männliche Zwillinge. Diese geschlechtsgebundene

recessive Hydrocephalieform tritt zumindest bei eineiigen Zwillingen konkordant auf.

Bei den als exogen bedingt angesehenen Fällen ließen sich Infektionen oder Entzündungen der Mutter während der Gravidität, oft eine Toxoplasmose-Erkrankung nachweisen. Weiterhin mußte eine hypoxämische Schädigung des Foeten bei gleichzeitig bestehender extrauteriner Gravidität, bei Placenta- und Nabelschnuranomalien, sowie bei einer Anämie der Mutter angenommen werden. Anhand von 2 Fällen konnte nachgewiesen werden, daß auch eine exogen gedingte Schädigung bei eineiigen Zwillingen konkordantes Auftreten von Hydrocephalie verursachen kann.

Hydrocephalie im Rahmen einer dysraphischen Störung kommt meist in Verbindung mit einer gleichzeitig bestehenden Spina bifida vor.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ALI R.: Zeldzame misvormingen bij monozygote tweelingen.
I Amorphus acephalus holocardius. II Anencephalus hemimelus. - Ned. Tijdschr. Geneesk. 106 (1962) 1084-1087
- ALLAN G., KALLMANN F.J.: Etiology of mental subnormality in twins. In: Expanding goals of genetics in psychiatry. Ed.: KALLMANN F.J., Grune and Stratton, New York (1962) 174-191
- ANDRE-THOMAS: L'anencéphalie est-elle primitive ou secondaire? - Presse Méd. 58 (1950) 1425-1429
- ANDRE-THOMAS: Le nouveau-né normal et l'anencéphale (réflectivité, réactivité, automatismes). - Presse Méd. 62 (1954) 885-886
- AUSTIN S.: Hydrocephalus complicating breech-vertex twin pregnancy. - Am. J. Obstet. Gynecol. 85 (1963) 129-131
- BELL T.G.: Combined tubal and intrauterine pregnancy. Report of a case. - Am. J. Obstet. Gynecol. 74 (1957) 1270
- BELLEFEUILLE P.de: Contribution à l'étiologie de l'anencéphalie par l'étude des jumeaux. - Union Méd. Can. 98 (1969) 437-443
- BENIRSCHKE K., McKAY D.G.: The antidiuretic hormone in fetus and infant. - Obstet. Gynecol. 1 (1953) 638. Zit. n. WARKANY (1971)
- BENIRSCHKE K., DRISCOLL S.G.: The pathology of the human placenta. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie 7/V. Springer-Verlag Berlin, New York, Heidelberg 1967

- BENJAMIN B., BRICKMAN H.F., NEAGA A.: Congenital toxoplasmosis in twins. - Can. Med. Assoc. J. 80 (1959) 639-643
- BESWICK R.C., WARNER R., WARKANY J.: Congenital anomalies following maternal Rubella. - Am. J. Dis. Child. 79 (1949) 334-348
- BICKERS D.A., ADAMS R.D.: Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. - Brain 72 (1949) 246
Aus EDWARDS, NORMAN, ROBERTS (1961)
- BÖÖK J.A., RAYNER S.: A clinical and genetical study of anencephaly. - Am. J. Hum. Genet. 2 (1950) 61-84. Zit. n. PENROSE (1957)
- BÖÖK J.A., SCHUT J.W., REED S.C.: A clinical and genetical study of microcephaly. - Am. J. Ment. Defic. 57 (1953) 637-660
- BONNEVIE K.: Pseudencephalie als spontane recessive (?) Mutation bei der Hausmaus. - Skr. Norske Vidensk.-Akad. Kl.1, No.9 (1936) 39
Zit. n. WARKANY (1971)
- BORLE A.: Sur l'étiologie de l'hydrocéphalie congénitale à propos d'un cas d'hydrocéphalie concordante chez des jumeaux univitellins. - J. Génét. Hum. 2 (1953) 157-202
- BOSCH J. van den: Microcephaly in the Netherlands: A clinical and genetical study. - Ann. Hum. Genet. 23 (1959) 91-116. Zit. n. SACHSENHAUSER (71)
- BRAITENBERG H. von: Diskordantes Auftreten der Anencephalie bei eineiigen Zwillingen. Ein Beitrag zur Frage der Erbllichkeit der Anencephalie. - Ztschr. Anat. u. Entwcklsgsgesch. 114 (1948) 123-128
- BRANDON M.G.W., KIRMAN B.H., WILLIAMS C.E.: Microcephaly in one of monozygous twins. - Arch. Dis. Child. 34 (1959) 56-59

- BRENNER W.: Zur Frage der Erbllichkeit von Microcephalie und Hydrocephalie. - Ztschr. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre 30 (1951) 375-402
- BRET J. DUBOIS J.P.: Sur l'origine de l'anencéphalie. - Rev. Franc. Gynéc. Obstét. 56 (1961) 523-524
- BUCHINGER G., STRÖDER J.: RUBINSTEIN-TAYBI-Syndrom bei wahrscheinlich eineiigen Zwillingen und drei weiteren Kindern. - Klin. Pädiatrie 185 (1973) 296-307.
- BUCHTA R.M.: Anencephaly in female thoracopagus conjoined twins. - Clin. Pediatr. 12 (1973) 598-599
- CANDARDJIS G.: Un cas de monstre anencéphale hexamélique avec double colonne vertébrale et double thorax. - J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 34 (1953) 644-645
- CARAKUSHANSKY G., BERTHIER C.: The DE LANGE-syndrome in one of twins. - J. Med. Genet. 13 (1976) 404-406
- CARTER C.O., LAURENCE K.M.: Anencephalus and Spina bifida. - Br. Med. J. II (1969) 381
- CHAMPANIER J.-P., ETIENNE J.-C., GOUGEON J., PASCALIS G.: Encephalopathie avec automutilation chez un jumeau. - Rev. Neuropsychiatr. Infant. 20 (1972) 777-784
- CLARK J.F.J., GUY R.S.: Combined intra- and extrauterine pregnancies with term delivery of a hydrocephalic fetus. - Med. Ann. DC. 32 (1963) 468
- COHN S., WEINBERG A.: Identical hydrocephalic achondroplastic twins. - Am. J. Obstet. Gynecol. 72 (1956) 1346-1348

- DAMJANOV I., KUVACIC I.: Zwillingsschwangerschaft und Anencephalie mit kephaloamniotischen Adhäsionen. - Zentralbl. Gynäkol. 96 (1974) 1339-1341
- DANIELOV M.B.: Genetic analysis of Microcephaly. - Genetika 12 (1976) 151-156. Engl. Zusammenfassung
- DEAN L., ABELL D.A., BEISCHER N.A. Incidence of anencephaly and other major malformations when oestriol excretion is very low. - Br. Med. J. I (1977) 257-258
- DUBOWITZ V.: Occipital encephalocele and severe microcephaly in one of monozygotic twins with a positive family history. - Abstract Nr. 85, p. 27, 3rd Int. Congr. Hum. Genet. (Chicago) 5.-10.9.1966
- DUMOULIN J.G., GORDON M.E.: Anencephaly in twins. - J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 66 (1959) 964-968
- DURKIN M.V., KAVEGGIA E.G., PENDLETON E., OPITZ J.M.: Sequential fetus-fetus interaction and CNS defects. - Lancet II (1976) 43
- DURKIN M.V., KAVEGGIA E.G., PENDLETON E., OPITZ J.M.: Twinning and illegitimacy in CNS defects. - Lancet II (1974) 1384-1390
- EDWARDS J.H.: Congenital malformations of the central nervous system in Scotland. - Br. J. Prev. Soc. Med. 12 (1958) 115-130
- EDWARDS J.H., NORMAN R.M. ROBERTS J.M.: Sex-linked hydrocephalus. Report of a family with 15 affected members. - Arch. Dis. Child. 36 (1961) 481-485
- ELWOOD J.H., NEVIN N.C.: Factors associated with anencephalus and spina bifida in Belfast. - Br. J. Prev. Soc. Med. 27 (1973) 73-80

- ELWOOD J.H.: major central nervous system malformations notified in Northern Ireland 1969 to 1973. - Dev. Med. Child Neurol. 18 (1976) 512-20
- ELWOOD J.H.: Twinning and anencephalus occurrence in relation to fetus fetus interaction. - Br. J. Prev. Soc. Med. 30 (1976) 29-31
- FANCONI G., ZELLWEGER H.: Die bleibenden Schädigungen des Zentralnervensystems infolge Erkrankungen des Fötus und des Kleinkindes. - Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. LXIII (1949) 193-218. Zit. n. SACHSENHAUSER (1971)
- FARQUAR H.G.: Congenital toxoplasmosis. Report of two cases in twins. - Lancet II (1950) 562-564
- FENDEL H.: Eine toxoplasmotische Zwillingsgeburt. - Virchow Arch. Path. Anat. 327 (1955) 293-303
- FIELD B., KERR C.: Twinning and neural-tube defects. - Lancet II (1974) 964-965
- FISHER C.C., GARRET W.J., KOSSOFF G.: Anencephaly in one of twins diagnosed by ultrasonic echography. - Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 15 (1975) 108-110
- FRANCESCHETTI A., KLEIN D.: Oxycéphalie chez trois paires de jumeaux univitellins, associée dans un cas à une Cutis frontis gyrata. - Acta Genet. Med. Gemelliol. 1 (1952) 48-66
- FREZAL J., LAMY M.: Persönliche Mitteilung (1956). Zit. n. PENROSE (1957)
- GAVOURIN B., JACKSON M.C.H.: Anencephaly occurring in twin pregnancies. - J. Roy. Nav. Med. Serv. 53 (1967) 28-31
- GEDDA L.: Studio dei gemelli. - Orizzonte Medico, Roma (1951)

- GELLMAN V.: Congenital hydrocephalus in monovular twins. - Arch. Dis. Child. 34 (1959) 274-276
- GIROUD A., MARTINET M.: Hydramnios et anencéphalie. - Gynéc. Obstét. 54 (1955)a 391-399
- GIROUD A., MARTINET M.: Production d'un excès de liquide amniotique dans l'anencéphalie. - Compt. rend. soc. biol. 149 (1955) 452.
Zit. n. WARKANY (1971)
- GIROUD A., DELMAS A., MARTINET M.: Etude morphogénétique sur des embryons anencéphales. - Arch. Anat. (Strasb.) 42 (1959) 203.
Zit. n. WARKANY (1971)
- GIROUD A.: Rôle possible du cytoplasme au cours de la morphogenèse notamment dans le cas de gémellité. - Acta Genet. Med. Gemelliol. 24 (1975) 251-259
- GITTELSON A.M., MILHAM S.: Vital record incidence of congenital malformations in New York State. - Publ. Hlth. Service Publ. No. 1163 (1965) 305-319. Zit. n. MOHR (1972)
- GREBE H.: Anencephalie bei einem Paarling von eineigen Zwillingen. - Virchow Arch. Path. Anat. 316 (1948) 116-124
- GREEN M.W.: Anencephalo thoracopagus monstrosity. - Am. J. Obstet. Gynecol. 65 (1953) 1149-1151
- GROSS H.P.: Case reports and technical notes. Myelomeningocele in one identical twin. - J. Neurosurg. 20 (1963) 439
- HAAN Q.C.de: Monozygotic anencephalic twins. Report of a case. - Obstet. Gynecol. 28 (1966) 559-560

- HERRMANN J., OPITZ J.M.: Dermatoglyphic studies in a RUBIN-STEIN-TAYBI patient, her unaffected dizygous twin sister and other relatives. - Birth Defects V/2 (1969) 22-24
- HIJMANS J.C., SHEARIN D.B.: Partial deletion of short arms of chromosome No. 5. Report of a case in a fraternal twin. - Am. J. Dis. Child. 109 (1965) 85-89
- HINDEN E.: Idiocy in one of monozygotic twins. - Br. Med. J. (1956) 333
- HOBBS F.S.: Anencephaly and hydrocephaly in a twin pregnancy. - Can. Med. Assoc. J. 94 (1966) 1184
- HONNEBIER W.H.: Een monozygote tweeling, waarvan een anencefaal. - Ned. Tijdschr. Geneesk. 108 (1964) 1170-1173
- HOPPELER H., SADOUN R.: Encéphalopathie chronique chez deux jumeaux. Rôle éventuel de la toxoplasmose. - Arch. Fr. Pédiatr. 12 (1955) 212-214
- HORNE H.W.: Anencephaly in four consecutive pregnancies. - Fertil. Steril. 9 (1958) 67
- HOROWITZ I., McDONALD A.D.: Anencephaly and spina bifida in the province of Quebec. - Can. Med. Assoc. J. 100 (1969) 748-755
- HSIA Y.E., BRATU M., HERBORDT A.: Genetics of the MECKEL-syndrome (Dysencephalia splanchnocystica). - Pediatrics 47 (1971) 237-247
- HUMBERT R.: Frühkindlicher Hirnschaden bei eineiigen Zwillingen. - Arch. Kinderheilkd. 148 (1954) 5-12

INGALLS T.H., PUGH F.F., MacMAHON B.: Incidence of anencephalus, spina bifida and hydrocephalus related to birth rank and maternal age. - Br. J. Prev. Soc. Med. 8 (1954) 17-23

JAMES W.H.: Anencephaly, spina bifida, dizygotic twinning and hormones. - Lancet I (1974) 1007

JAMES W.H.: Twinning and anencephaly. - Ann. Hum. Biol. 3 (1976) 401-409

JOLLY G.F., NORMAN R.M.: Coexisting intra- and extrauterine pregnancy, associated with cerebral malformation in the surviving twin. - J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. 72 (1965) 125-130

KEHRER H.E.: Der Hydrocephalus internus und externus. Seine klinische Diagnose und Therapie. - Verlag S. Karger, Basel, New York (1955)

KING J.A., HERRING J.S., WITT E.D., BLOOD B.: monoamniotic twin pregnancy: Report of five new cases. - Am. J. Obstet. Gynecol. 63 (1952) 691-694

KLEIN D., BERSOT H., BORLE A.: Hydrocéphalie familiale avec manifestation concordante chez deux jumeaux univitellins. - Confin. Neurol. 13 (1953) 158-160

KNOX E.G.: Fetus-fetus interaction; a model aetiology for anencephalus. - Dev. Med. Child Neurol. 12 (1970) 167-177

KOCH G.: Genetics of microcephaly in man. - Proceedings of the X. International Congress of Genetics, August 20.-27. 1958, Montreal Canada, Vol. II, p. 149. Zit. n. SACHSENHAUSER (1971)

KOCH G.: Genealogisch-demographische Untersuchungen über Mikrocephalie in Westfalen. - Westdeutscher Verlag, Köln-Opladen (1968)

- KOCH G., ROTT H.-D., SCHWANITZ G., LUDWIG H.: Cri du chat-Syndrom bei Zwillingen. - *Ärztl. Praxis* 22 (1970) 3221-3222
- KOCH G., SCHWANITZ G., ROTT H.-D.: L'importance des études cytogénétiques pour la concordance ou la discordance des jumeaux. - *Acta Genet. Med. Gemelliol.* 19 (1970) 44-48
- KOCH G.: Mikrozephalie. Exogen bedingte und erbliche Formen. - *Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen* 71 (1974) 3313-3321
- KOHLER H.G.: Discordant anencephaly in a set of triplets. - *Obstet. Gynecol.* 40 (1972) 607-611
- LABATE J.S., CALVELLI G.J.Jr.: Anencephalic twins with rupture of the uterus. - *N.Y. State J. Med* 52 (1952) 2662
- LARSON S.L., BANNER E.A.: Hydrocephalus: A 30-year survey. - *Obstet. Gynecol.* 28 (1966) 571-577
- LARSON S.L., WILSON R.B., TITUS J.L.: Monoamniotic hydrocephalic twins with survival. Report of a case with cytogenetic study. - *Obstet. Gynecol.* 34 (1969) 419-421
- LEIBER B., OLBRICH G.: Die klinischen Syndrome. 5. Aufl. - Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1974)
- LECK I.: Neural-tube defects and twinning. - *Lancet* I (1974) 178
- LEJEUNE J., LAFOURCADE J., GROUCHY J.de, BERGER R., GAUTIER M., SALMON C., TURPIN R.: Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. - *Sem. Hôp.* 40 (1964) 1069-1079

LENZ W.: Medizinische Genetik. 3. Aufl. - Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

LEWIS L.: A case of twin anencephalic pregnancy. - Br. Med. J. 5211 (1960) 1500-1501

LEYDECKER W.: Myopia, Uveitis, Debility and Hydrocephalus in uniovular twins. (SABIN-FELDMAN-Syndrome) - Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 124 (1954) 306-309

LIN R.-K., PLENK H.P.: Anencephaly in twins. Diagnosed antepartum by roentgen examination. - Am. J. Roentgenol. 73 (1955) 219-225

MacMAHON B., PUGH T.F., INGALLS T.H.: Anencephalus, spina bifida and hydrocephalus; incidence related to sex, race and season of birth and incidence in siblings. - Br. J. Prev. Soc. Med. 7 (1953) 211-219

MATTHES A.: Hydrocephalus. Aus: Handbuch der Kinderheilkunde, Hsg. OPITZ H., SCHMID F., Bd VIII/1 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969)

MICHAUX L., PERROT R., JUREDIEU C.: Toxoplasmose gémellaire. - Arch. Fr. Pédiatr. 9 (1952) 870-873

MOHR H.P.: Mißbildungen bei Zwillingen. - Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 33 (1972) 1-25

MÜNCH H.: Mikrocephalie in klinischer und humangenetischer Sicht. Untersucht an 52 Mikrocephalen des St. Johannesstifts zu Niedermarsberg aus den Jahren 1948-1962. Diss. Münster/Westf. (1964). Zit. n. SACHSENHAUSER (1971)

MUSSA G.C., BENSO L.: Descrizione di una coppia di gemelli omozigoti affetti da thalassemia major et da microcefalia. - Minerva Pediatr. 20 (1968) 1083-1088

- NASH D.F.E.: Neural-tube defects and twinning. - Lancet I (1974) 358
- ODEKU E.L.: Congenital malformations of the cerebrospinal axis seen in Western Nigeria. The African child with "Encephalocele". - Int. Surg. 48 (1967) 52-62
- OSATHANONDH R., DRISCOLL S.G., NAFTOLIN F.: Discordant severe cranial defects in monozygous twins. - Am. J. Obstet. Gynecol. 122 (1975) 301-305
- PACHE H.-D.: Mißbildungen des Zentralnervensystems. Aus: Handbuch der Kinderheilkunde, Hsg. OPITZ H., SCHMID F. Bd. VIII/1, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1969)
- PAINE R.S.: Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children, with special reference to aminoaciduria. - New Engl. J. Med. 262 (1960) 658. Zit. n. KOCH (1968)
- PANSE F., GIERLICH J.: Zur Pathogenese der Anencephalie, auf Grund der Untersuchung eines Akardius und seines Paarlings. - Virchow Arch. Path. Anat. 316 (1948) 135-148
- PARKER N.: Discordance in monozygotic twins: One diabetic, the other an idiot with neurological abnormalities. - J. Med. Genet. 1 (1964) 88-94
- PATTERSON S.P.: Fetus papyraceous and a microcephalic infant. - U.S. Armed Forces M.J. 9 (1958) 1007
- PEDLOW P.R.B.: Anencephaly in a mono-amniotic twin. - Br. Med. J. 5258 (1961) 997-998
- PENROSE L.S.: Genetics of anencephaly. - J. Ment. Defic. Res. 1 (1957) 4-15

PIA H.W., SEEGER W.: Der Hydrocephalus und seine Behandlung. - Dtsch. Med. Wochenschr. 89 (1964) 957-962

POLMAN A.: Anencephaly, spina bifida, and hydrocephaly. A contribution to our knowledge of the causal genesis of congenital malformations. - Genetica 25 (1950) 29-78

RECORD R.G., McKEOWN T.: Congenital malformations of the cerebral nervous system; data on sixty-nine pairs of twins. - Annals of Eugenics. Galton Laboratory for National Eugenics, University College London 15 (1951) 285-292

RIEGER H.: Toxoplasmose. - Wien. Klin. Wochenschr. 63 (1951) 680

(REDAKTION): Epidemiology of anencephalus, spina bifida, and congenital hydrocephalus. - Br. Med. J. II, 6045 (1976) 1156

ROGERS S.C.: Anencephalus, spina bifida, twins, and teratoma. - Br. J. Prev. Soc. Med. 30 (1976) 26-28

ROOS F.J., ROTER A.M., MOLINA F.A.: A case of triplets including anomalous twins and a fetus compressed. - Am. J. Obstet. Gynecol. 73 (1957) 1342-1345

RUBINSTEIN J.H.: A syndrome of broad thumbs and first toes, mental retardation and characteristic facial features. A follow up report. - Proc. of the 1st Congress of the Intern. Assoc. for Scient. Study of Mental Deficiency. Ed.: RICHARDS B.W., Montpellier (1967) 589-595

SA D.J.de, STRONG S.J. CORNEY G.: Anencephaly in one of monozygous twins. - Biol. Neonat. 7 (1964) 328-334

- SACHSENHAUSER G.: Microcephalie bei Zwillingen. Eine literarische Übersicht. Diss. Erlangen-Nürnberg (1971)
- SANDAHL B.: Seasonal incidence of some congenital malformations of the central nervous system in Sweden 1965-1972. - Acta Paediatr. Scand. 66 (1977) 65-72
- SCHLESSELMAN J.J., SPIERS P.S.: Anencephaly, spina bifida and dizygotic twinning: a review of the data of STEVENSON et al. - Am. J. Epidemiol. 101 (1975) 14-16
- SCHRÖDER P.: Microcephalie in klinischer und humangenetischer Sicht, untersucht an 39 Fällen der Westfälischen evangelischen Heil-, Heilerziehungs- und Pflegeanstalt Wittekindshof. - Diss. Münster/Westf. (1964). Zit. n. SACHSENHAUSER (1971)
- SCHWANITZ G., ROTT H.-D., BÜHL H.: Genetische Aspekte beim Katzenschreis Syndrom. - Ärztl. Praxis XXI (1969) 2349-2350
- SCOTT J.M., PATERSON L.: Monozygous anencephalic triplets. A case report. - J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 73 (1966) 147-151
- SEARLE A.G.: The incidence of anencephaly in a polytypic population. - Ann. Hum. Genet. 23 (1959) 279-288
- SØVIK O., HAGEN C.B.van der, LØKEN A.C.: X-linked aquaeductal stenoses. - Clinical Genetics 11 (1977) 416-420
- SOBOTTA J., BECHER H.: Atlas der Anatomie des Menschen, Bd. 3, 17. Aufl. Hsg.: FERNER H., STAUBESAND J., Verlag Urban und Schwarzenberg München, Berlin, Wien (1973)

SPIERS P.S.: Neural-tube defects and twinning. - Lancet I
(1974) 1172

STALLYBRASS F.C.: Anencephaly in uniovular twins. Report
of a case. - Br. J. Prev. Soc. Med. 14
(1960) 136-138

STEVENSON A.C., JOHNSTON H.A., STEWART M.I.P., GOLDING D.R.:
Congenital malformations. A report of a
study of series of consecutive births in 24
centres. - Bull. World Hlth. Org. 34, Suppl.
(1966) 1-127. Zit. n. MOHR (1972)

STEVENSON R.E., SCOTT C.I.Jr.: Discordance for CORNELIA DE
LANGE-Syndrome in twins. - J. Med. Genet.
13 (1976) 402-404

SYMONDS E.M.: Anencephaly and hydrocephaly in a twin preg-
nancy. Report of a case. - Obstet. Gynecol.
26 (1965) 414-416

TAILLEMITE J.-L., BAHEUX-MORLIER G., CATHELINEAU L., ROUX C:
Maladie du cri du chat associée à un rema-
niement chromosomique complexe chez un ju-
meau dizygote. - Ann. Génét. 16, n° 2 (1973)
127-130

O'TOOLE V.E.J.: Anencephalic conjoined twins. - Br. J. Obst.
Gynaec. 83 (1976) 908-909

TOULOUSE R., DUBOIS J.: Hydramnios aigu dû à une grossesse
gémellaire unichoriale avec deux foetus
anencéphales. - Bull. Féd. Soc. Gynéc. et
Obstét. 9 (1957) 617-618

TOWELL M.E.: Dizygotic anencephalic twins (microcephaly
craniorhachischisis). Case report. -
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 68 (1961)
303-306

TÜNTE W.: Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit
angeborener menschlicher Mißbildungen. -
Verlag Gustav Fischer, Stuttgart (1965)

- UL HAQUE I., GLASAUER F.E.: Hydranencephaly in twins. -
N.Y. State J. Med. 69 (1969) 1210-1214
- UMBACH W.: Hydrocephalus: Ursachen und Behandlung. - Dtsch.
Med. Wochenschr. 89 (1964) 1353-1355
- VINCE J.D., RAWLINSON H. et al.: Maternal serum-A.F.P. in
twin pregnancy discordant for anencephaly. -
Lancet I, 8001 (1977) 43
- VOGEL F.S. The association of vascular anomalies with an-
encephaly; a post mortem study of nine
cases in one of which unilateral anence-
phaly was present in a conjoined double
monster. - Am J. Pathol. 34 (1958) 169-83
- WARKANY J.: Congenital Malformations, Notes and Comments. -
Year Book Medical Publishers Inc., Chicago.
(1971)
- WARTHEN R.O.: *Alcaligenes faecalis* meningitis complicated
by hydrocephalus in a premature twin. Re-
port of a case. Intramuscular chloramphen-
icol therapy. - A.M.A. Am. J. Dis. Child.
84 (1952) 729-731
- WIESE W.: Konkordante Anenzephalie bei eineiigen Zwillingen.
- Zentralbl. Gynaekol. 72 (1950) 504-510
- WILLIAMSON E.M., SIGGERS D.C., MILLER J.F.: Amniotic fluid
alpha-fetoprotein and congenital hydroce-
phalus. - Br. Med. J. II, 6049 (1976) 1450
- WILSON J.K.: Mono-amniotic multiple pregnancy.- A report of
five new cases. - J. Obstet. Gynaec. Brit.
Emp. 62 (1955) 605-609
- WISSMÜLLER H.F., KOCH G.: Mikrozephalie. - Bibliographica
genetica medica, Vol. 5, Schriftenreihe des
Instituts für Humangenetik und Anthropolo-
gie der Universität Erlangen-Nürnberg.
Verlag Palm und Enke, Erlangen (1975)

YEN S., MacMAHON B.: Genetics of anencephaly and spina bifida. - Lancet II (1968) 623

ZIEGLER G.A.: Zwillingsforschung auf dem Gebiet der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. (Dargestellt nach den Veröffentlichungen der Jahre 1948-1974). - Diss. Erlangen-Nürnberg (1976)

LEBENS LAUF

Am 15. Dez. 1951 wurde ich als zweiter Sohn des Straßenbahnführers Richard Motzer und dessen Ehefrau Hildegard, geb. Salzberger in Fürth geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch in Fürth trat ich 1962 in das Hardenberg-Gymnasium in Fürth ein. Am 19. Juni 71 legte ich das Abitur an dieser Schule ab.

Vom 13. April 1972 bis 31. Juli 1973 leistete ich Zivilen Ersatzdienst an den Städtischen Krankenanstalten in Fürth. Im Wintersemester 1973/74 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen - Nürnberg.

Am 26. Aug. 1975 legte ich das Physikum, am 31. Aug. 1976 den Ersten Teil der Ärztlichen Prüfung, am 31. Aug. 1978 den Zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung und am 15. Nov. 79 den Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung in Erlangen ab.

Am 11. Mai 1979 ehelichte ich meine Gattin Marion, geb. Götz in Fürth.

Fürth, Dezember 1979

Alfred Motzer

